UEBER

DIE ANTIFEBRILE UND ANTIZYMOTISCHE

WIRKUNG DES ANTIPYRIN.

EIN BEITRAG ZUR LEHRE VON DER ENTFIEBERUNG.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

KÖNIGL. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE

VORGELEGT VON

CARL ENGEL,

CAND. MED. AUS ERFURT.

WÜRZBURG.

DRUCK DER THEIN'SCHEN DRUCKEREI (STÜRTZ).

1885.

REFERENT:

HERR GEH.-RATH PROF. DR. GERHARDT.

SEINEN

LIEBEN ELTERN

ALS

ZEICHEN KINDLICHER DANKBARKEIT

GEWIDMET.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549806_0077

Nachdem eine grosse Anzahl von klinischen Berichten[1]) gezeigt hat, dass das von *Filehne* in die Therapie eingeführte Antipyrin prompt und zuverlässig die Körpertemperatur des Fiebernden in ausgiebiger Weise herabsetzt, schien es von Interesse, die Art der antifebrilen und antizymotischen Wirkung dieses Mittels zu untersuchen und mit den Resultaten, welche schon früher an Chinin und Salicylsäure gewonnen wurden, zu vergleichen. Da nun weiter das Antipyrin die Entfieberung ohne wesentliche Nebenwirkung herbeiführt, war zu hoffen, dass durch diese Untersuchungen ein Beitrag zur Lehre von der

[1]) *Filehne*, Antipyrin, ein neues Antipyreticum. Zeitschr. f. klin. Med. VII. 6. *Alexander*, Antipyrin und seine Wirkung in fieberhaften Krankheiten. Bresl. ärztl. Zschr. 1884, Nr. 11 u. 14. Cbl. f. med. Wiss. 1884, Nr. 42. *Guttmann*, Wirkung des Antipyrin. Berl. klin. Wschr. 1884, Nr. 20. *Falkenheim*, Wirkung des Antipyrin. Berl. klin. Wschr. 1884, Nr. 24. *May, F.*, Antipyrin, das neueste Antipyreticum. D. med. Wschr. 1884, Nr. 24—26. *Rank, C.*, Ueber den therapeut. Werth des Antipyrin. D. med. Wschr. 1884, Nr. 24. *Busch, A.*, Zur antifebrilen Wirkung des Antipyrin. Berl. klin. Wschr. 1884, Nr. 27. *Müller, F.*, Beobachtungen über Antipyrin. Cbl. f. klin. Med. 1884, Nr. 36. *Meissen*, Ueber Antipyrin bei Phthise. D. med. Wschr. 1884, Nr. 51. *Demuth*, Das Antipyrin als Antipyreticum. Bayr. ärztl. Intelligenzbl. 1884, Nr. 50 u. 51. *Penzoldt & Sartorius*, Antipyrin in der Kinderpraxis. Berl. klin. Wschr. 1884, Nr. 30. *Tilmann-Guttmann*, Verh. des Vereins für innere Medicin. 14. Juli 1884, Discussion. D. med. Wschr. 1884, p. 485. *v. Noorden*, Wirkung des Antipyrin. Berl. klin. Wschr. 1884, Nr. 32. *Ernst*, Antipyrin-Exanthem. Cbl. f. klin. Med. 1884, Nr. 33. *Secchi*, Zur Wirkung des Antipyrin bei Phthise. Bresl. ärztl. Zschr. 1884, Nr. 15. *Bielschowsky*, Beiträge zur Antipyrin-Behandlung. Bresl. ärztl. Zschr. 1884, Nr. 16. *Reihlen*, Ueber Antipyrin, Inaugural-Dissertation, München 1885. *Jahn*, Antipyrin bei Puerperalfieber. D. med. Ztg. 1884, Nr. 78. *Cahn*, Antipyrin und Antipyrin-Exanthem. Berl. klin. Wschr. 1884, Nr. 36. *Demme*, Physiolog. und therap. Beiträge zur Kenntniss des Antipyrin. Fortschr. d. Med. 1884, Nr. 20 u. 21. *v. Hoffer*, Wiener med. Wschr. 1884, Nr. 17. Schmitt's Jahrb. 204, p. 236. *Přibram*, Prager med.

Entfieberung geliefert werden könne und damit zur Erkenntniss des complicirten pathologischen Vorganges, welchen wir „Fieber" nennen.

Nachdem *Lavoisier*, *Priestley* und *Crawford* nachgewiesen hatten, dass die Körperwärme durch einen Verbrennungsprocess innerhalb des Körpers bedingt sei, und nachdem durch die thermometrischen Untersuchungen die abnorme Temperaturerhöhung zum wichtigsten aller Fiebersymptome gemacht war (*Wunderlich*), suchte man, da ja die Höhe der Temperatur von dem Grade der Verbrennung abzuhängen schien, nur nach den Ursachen der vermehrten Wärmebildung, ohne die Verhältnisse der Wärmeabgabe, sowie den Einfluss des Nervensystems zu berücksichtigen.

Im Gegensatze dazu versuchte später *Traube* [1]) die febrile Steigerung der Körpertemperatur lediglich aus der Verminderung der normalen Wärmeabgabe zu erklären, welche durch Krampf der kleinsten Hautgefässe verursacht sein sollte. Konnte sich diese Theorie auch nicht allgemeine Geltung erringen, so hat sie doch das Verdienst gehabt, auf die andere Seite des Wärmehaushalts aufmerksam gemacht und dadurch eine grosse Reihe von klinischen und experimentellen Untersuchungen angeregt zu haben.

Gegenüber der *Traube*'schen Theorie konnten nämlich *Liebermeister* [2]) und *Hattwich* [3]) feststellen, dass ein Fiebernder an eine ge-

Wschr. 1884, Nr. 40, 42 u. 43. Schmitt's Jahrb. 204, p. 234. *Döbner*, Ein Antipyrin-Ausschlag. Bayr. ärztl. Intelligenzbl. 1884, Nr. 52. *Pusinelli*, Ueber Antipyrin. D. med. Wschr. 1885, Nr. 10 u. 11. *Maragliano*, Cbl. f. klin. Med. 1884, Nr. 42. *Geier*, *A.*, Zur Wirkung des Antipyrin. D. med. Wschr. 1884, Nr. 45. *Sassetzky*, *A.*, Petersburger med. Wschr. 1884. N. F. 1, p. 43. Schm. Jahrb. 204, p. 236. *Argutinski*, Petersbg. med. Wschr. 1884, N. F. 1, p. 52. Schm. Jahrb. 204, p. 236. *Secretan*, Revue médic. de la Suisse Rom. IV. 11, p. 684. Schm. Jahrb. 204, p. 237. *Erb*, *W.*, Ueber Antipyrin. Aerztl. Mitth. aus Baden, XXXVIII, 14. Schm. Jahrb. 203 p. 236. *Hage*, *J. J.*, Wirkung des Antipyrin. Nederl. Weekbl., cit. in Schm. Jahrb. 203, p. 239. *Rapin*, *E.*, Antipyrine. Revue méd. de la Suisse Rom. Schm. Jahrb. 203, p. 239. *Kaatzer*, *P.*, Antipyrin bei Phthise. D. med. Wschr. 1885, Nr. 17. *Schulz*, Behandlung des Typhus abdominal. mit Antipyrin D. med. Wschhr. 1885, Nr. 20. *Götze*, Einige Bemerkungen über die Wirkung des Antipyrin. Berl. kl. Wschr. 1885, Nr. 10. *Pavay*, Antipyrin. Wiener med. Wschr. 1885, Nr. 18, 19 u. 20.

[1]) *Traube*, Ges. Abhandlungen. II., p. 637.

[2]) *Liebermeister*, Aus der med. Klinik zu Basel. Leipzig 1868, p. 121.

[3]) *Hattwich*, Ueber die Ursachen der Temperatursteigerung in fieberhaften Krankheiten, Inaug.-Diss. Berlin 1869.

messene Wassermenge von bekannter Temperatur mehr Wärme abgibt als ein Gesunder, dass also die Wärmeabgabe im Fieber gesteigert sei. Zu gleichen Resultaten gelangten *Leyden*[1]) und *Senator*.[2])

Da diese Zunahme des Wärmeverlustes mit einer Steigerung der Körpertemperatur einhergeht, so liefert sie einen Beweis für die Annahme, dass auch die Wärmeproduction im Fieber vermehrt sei.

Wie die Untersuchungen *Immermanns*[3]) und die Berechnungen *Liebermeisters*[4]) ergeben, muss man selbst im Froststadium eine bedeutende Steigerung der Wärmeproduction annehmen, da selbst eine vollkommene Wärmeretention nicht ausreichen würde, um die Erhöhung der Körpertemperatur in diesem Stadium zu erklären.

Es hat also die *Traube*'sche Theorie nicht einmal für das Fieberstadium Geltung, von dessen Beobachtung sie abgeleitet wurde. Nach *Liebermeister*[5]) ist die Steigerung der Körpertemperatur bedingt durch eine Vermehrung der Wärmeproduction, welcher im Hitzestadium eine Zunahme des Wärmeverlustes derart entspricht, dass in diesem Stadium ein Gleichgewichtszustand wie beim Gesunden vorhanden ist. „Zum Wesen des Fiebers gehört, dass die Wärmeregulirung auf einen höheren Temperaturgrad eingestellt ist" (l. c. pag. 359.)

Murri[6]) dagegen leugnet einen principiellen Unterschied zwischen Wärmeregulation des fieberhaften und gesunden Organismus; er nimmt an, dass die febrile Temperaturerhöhung nur dadurch hervorgerufen werde, dass beim fieberhaften Organismus die Wärmeproduction continuirlich gesteigert sei, während dies in der Norm nur bei Muskelarbeit, Nahrungsaufnahme etc. stattfinde.

Die meisten Anhänger hat wohl die zuerst von *Leyden* aufgestellte Hypothese gefunden, nach welcher im Fieber die Wärmebildung vermehrt und die Wärmeabgabe, obwohl grösser als in der Norm, doch im Vergleiche zur Vermehrung der Wärme-

---

[1]) *Leyden*, D. Arch. f. kl. Med. V. 271.

[2]) *Senator*, Untersuchungen über den fieberhaften Process und seine Behandlung. Cap. I und IV, p. 136.

[3]) *Immermann*, De morbis febrilibus quaestiones. Inaug.-Diss. Berl. 1860. Deutsche Klinik 1865, Nr. 1 u. 4.

[4]) *Liebermeister*, Handbuch der Pathologie und Therapie des Fiebers. Leipzig 1875, p. 302 ff.

[5]) *Liebermeister*, Ibid., p. 357 ff.

[6]) *Murri*, Sulla teoria della Febre, Fermo 1874 (cit. b. Cohnheim II. 529)

bildung herabgesetzt ist. Ferner machte *Leyden*[1]) darauf aufmerksam, dass die Wasserverdunstung, welche erhebliche Wärmemengen binden und dadurch eine beträchtliche Abkühlung herbeiführen kann, entweder gar nicht oder nicht in gleichem Maasse vermehrt ist und dadurch auch eine Zunahme der Körpertemperatur bedingt wird. „Die Ausgleichung der erhöhten Verbrennungswärme durch gesteigerte Wasserverdunstung geschieht erst in der Krise."

Analog der *Leyden*'schen Theorie nimmt die von *Senator*[2]) vertretene Ansicht, zu welcher sich auch *Cohnheim*[3]) bekennt, eine gesteigerte Wärmeproduction und Wärmeabgabe an. Sie erklärt die febrile Temperatursteigerung daraus, dass die Erweiterung der Hautgefässe im physiologisch normalen Organismus ausreicht, den Wärmeverlust der producirten Wärme conform zu erhalten, im Fieber dagegen nicht der Steigerung der Oxydationsprocesse entsprechend wächst.[4])

Wenn auch die Anschauungen über Ursachen und Wesen des Fiebers in vielen Punkten noch von einander abweichen, darin stimmen alle überein, dass im Fieber die Ausscheidung von Kohlensäure und Harnstoff eine beträchtliche Zunahme erfährt.[5]) Darüber allerdings sind die Meinungen noch verschieden, ob die Steigerung der Körpertemperatur oder diejenige des Eiweisszerfalls als das Primäre anzusprechen ist oder ob überhaupt kein innerer Zusammenhang zwischen beiden Processen besteht.

Nach den Beobachtungen von *Sidney-Ringer*[6]) (1859), dass in vielen Intermittensfällen nicht nur während des Frostes, sondern sogar schon vor Eintritt desselben, sich eine Zunahme der Harnstoffproduction zeigte, wurde es schon wahrscheinlich, dass die Temperatursteigerung die secundäre Erscheinung sei. Eine experimentelle Bestätigung dieser Thatsache hat *Naunyn*[7]) dadurch geliefert, dass er nachwies, dass bei Hunden, welchen er durch Injection von Jauche septisches Fieber beigebracht, die Harnstoffvermehrung schon vor der Temperatursteigerung

[1]) *Leyden*, D. Arch. f. kl. Med. V. 273, VII. 636.

[2]) *Senator*, Untersuchungen über den fieberh. Process und seine Behandlung.

[3]) *Cohnheim*, Allgemeine Pathologie. II. 537.

[4]) *Senator*, Cbl. f. med. Wiss. 1873, p. 85.

[5]) *Liebermeister*, Handb. der Pathol. und Ther. des Fiebers. Leipzig 1875, p. 310. *Senator*, Ueber den fieberh. Process. Berl. 1873, p. 92. Ausführliches Literatur-Verzeichniss bei *Sassetzky*. Virch. Arch XCIV, p. 496.

[6]) Citirt bei *Senator*, fieberh. Process, p. 107.

[7]) *Naunyn*, Arch. f. Anat. und Physiol. 1870, p. 159.

„in der Periode des latenten Fiebers" eintrete. Während nun *v. Recklinghausen* auf Grund dieser Thatsachen die Ansicht ausspricht, dass der vermehrte Eiweisszerfall wahrscheinlicher die Ursache der Fieberhitze sei, als dass er durch dieselbe veranlasst werde, glaubt *Cohnheim* in der Steigerung des respiratorischen Gaswechsels allein die Ursache der Temperaturerhöhung suchen zu müssen; die vermehrte Harnstoffproduction beweise nur eine Steigerung des Eiweisszerfalls, ohne über die eigentlich wärmebildenden Oxydationsprocesse genügenden Aufschluss zu geben. [1])

Die von zahlreichen Autoren (*Leyden, Liebermeister, Senator, Buss, Silujanoff* etc.) [2]) an Menschen und Thieren angestellten Untersuchungen über den fieberhaften Gaswechsel haben im Wesentlichen zu demselben Resultate geführt, dass nämlich im Fieber die Kohlensäureausscheidung bedeutend gesteigert sei.

Hier ergaben die genauen Untersuchungen *Liebermeister's*, [3]) dass auch die Steigerung der Kohlensäureabgabe der Temperatursteigerung vorausgehe, dass sie im Uebergange vom Frost- zum Hitzestadium am stärksten sei und schon zu sinken beginne, wenn oder sogar bevor noch die Temperatur ihren höchsten Gipfel erreicht hat.

Für die besonders durch die Versuche von *Liebermeister* und *Buss* [4]) gestützte Ansicht, dass die febrile Erhöhung der Körpertemperatur eine Folge gesteigerter Oxydation sei, brachte *Lilienfeld* [5]) einen weiteren, experimentellen Beleg bei. Bei mit Jauche vergifteten Thieren trat nämlich die durch die Infection bedingte Steigerung der Kohlensäureausscheidung auf, obwohl ein Ansteigen der Körpertemperatur dadurch verhindert war, dass sich die Versuchsthiere in einem kühl temperirten Bade befanden.

Von anderer Seite hingegen wird, gestützt auf die Versuche, bei welchen durch künstliche Temperaturerhöhung eine Steigerung der Harnstoffausfuhr herbeigeführt wurde, die Temperaturerhöhung als die primäre, die Steigerung des Stoffwechsels als die secundäre Erscheinung angesprochen; die Arbeiten jedoch, auf welche sich diese Behauptung gründet, haben bisher zu übereinstimmenden Resultaten noch nicht geführt.

---

[1]) *Cohnheim*, Allgem. Pathologie. II. p. 520.

[2]) Ibid., p. 566. Unter Nr. 15 u. 16 ausführliches Literaturverzeichniss.

[3]) *Liebermeister*, Pathologie und Therapie des Fiebers, p. 332 ff.

[4]) *Buss*, Ueber Wesen und Behandlung des Fiebers. 1878, p. 70 ff.

[5]) *Lilienfeld*, Ueber den Stoffwechsel fiebernder Thiere. Maly's Jahresber. für Thierchem. XII., p. 373, XIII., p. 395.

Bartels [1]) konnte bei künstlicher Erwärmung eine, wenn auch nicht bedeutende Vermehrung der Harnstoffmenge constatiren; beweisender sind die Untersuchungen *Naunyn*'s [2]) am Hunde, da bei denselben ein Beleg für die gleichmässige Stickstoffmenge der zugeführten Nahrung vorliegt.

Die tägliche Harnstoffmenge, welche *Naunyn* in den Tagen vor der künstlichen Erwärmung fand, betrug 6.8 gr., die Menge am Tage der „Ueberhitzung" 9.76 gr. Dennoch gibt *Naunyn* selbst in einer späteren Arbeit [3]) an, dass er beim Fieber nur den allergeringsten Theil der Stoffwechselsteigerung auf Rechnung der Temperaturerhöhung setze.

Auch *Schleich* [4]) ist der Ansicht, dass durch künstliche Erwärmung die Harnstoffproduction gesteigert werde; wenn auch im Allgemeinen die Steigerung der Harnstoffausscheidung schon an dem Tage eintritt, an welchem das warme Bad genommen wurde, so finden sich doch einzelne Versuche, bei welchen sie entweder einen Tag später sich einstellt oder wenigstens deutlicher wird; nur in einem Falle trat Verminderung ein.

---

* = Künstliche Temperaturerhöhung.

[1]) *Bartels*, Greifsw. med. Beiträge 1865, B. 3, H. 1, p. 42.

Tag:	5	6	7	8	9	10	11
gr. $\overset{\dagger}{\text{Ur.}}$:	22.0	21.9	25.8*	23.0*	19.6*	34.6	24.1

[2]) *Naunyn*, Archiv für Anatomie und Physiologie. 1870, p. 170.

Tag:	14.	15.	16.	17.
gr. $\overset{\dagger}{\text{Ur.}}$:	6.9	6.3	7.3	9.76*

[3]) *Naunyn*, Archiv für exp. Path. und Pharm. XVIII., p. 1.

[4]) *Schleich*, Ibid., IV. p. 82.

Versuchsreihe I. Tag:	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
gr. $\overset{\dagger}{\text{Ur.}}$:	40.8	45.4*	47.1	42.5	37.0	37.4	37.2*	48.7*	54.8*	45.6	40.5
Dauer des Bades:		1h					1h	1h	50m		
Badetemperatur:		41°					40°	40.5°	41.5°		
Maximum i. d. Mundhöhle:		39.5					38.2	39.5	39.7		

Versuchsreihe IV. Tag:	7.	8.	9.	10.	11.
gr. $\overset{\dagger}{\text{Ur.}}$:	34.43	28.53*	43.39*	38.69	38.14
Dauer des Bades:		2à. 45 min.	20 min.		
Maximum i. d. Mundhöhle:		39.6	38.2 (Unwohlsein).		

Für die Richtigkeit und Exactheit der *Schleich*'schen Versuche trat in neuester Zeit (auf dem 4. Congress für innere Medic.) *Liebermeister* ein.

Frey und *Heiligenthal* [1]) dagegen sahen sowohl bei der künstlichen Erwärmung mit Dampf-, wie mit heissen Luftbädern in ihren sämmtlichen Versuchen ein Herabsinken der Harnstoffzahl am ersten Badetage, welches aber in den nächsten Tagen von einer so bedeutenden Vermehrung der Harnstoffausscheidung gefolgt war, dass sie zu dem Schlusse berechtigt zu sein glauben, dass die künstliche Temperatursteigerung eine erhebliche Steigerung des Eiweisszerfalls herbeizuführen im Stande ist.

Auch *Kostjurin* [2]) fand, wie aus folgender Tabelle hervorgeht, nach dem Dampfbade eine bedeutende Steigerung der Stickstoffausscheidung:

Mittel aus 21 Beobachtungen:

	Zeit		gr. N.		Zeit		gr. N.
Tägliche Menge	1 Tag vor dem Bade		13.81	4stündige Menge	4 h vor dem Bade		3.36
	1 Tag nach dem Bade		15.38		4 h nach dem Bade		5.62
	2 Tage nach dem Bade		15.86				

Diesen Versuchen stehen die Untersuchungen von *Senator*, *Koch* und *Simanowsky* entgegen. Nachdem schon *Kaupp* [3]) mitgetheilt hatte, dass er bei künstlicher Erhöhung der Körpertemperatur Verminderung der Harnstoffausscheidung habe auftreten sehen, fand *Senator* [4]) bei einem Tetanuskranken, dessen Temperatur zwischen 38 und 41 Grad schwankte, ebenfalls keine Vermehrung des Harnstoffs. Er zog daraus den Schluss, dass Temperatur-Erhöhung ohne Steigerung des Stoffwechsels vorhanden sein könne, dass die Steigerung der Temperatur an und für sich eine Vermehrung des Harnstoffs nicht bedinge.

Koch [5]) konnte fast in allen Fällen, so oft er durch ein warmes Bad (von ca. 40° C. und einer Stunde Dauer) seine Körpertemperatur erhöhte, ein Absinken der Harnstoffausscheidung feststellen; besonders stark wurde die Abnahme in einem Falle, in welchem an 3 aufeinanderfolgenden Tagen die Körpertemperatur künstlich erhöht wurde. [6])

---

[1]) *Frey* und *Heiligenthal*, die heissen Luft- und Dampfbäder in Baden-Baden; Experimentelle Studie über ihre Wirkung und Anwendung. Leipzig 1881, p. 86—130.

[2]) *Kostjurin*, cit. bei Frey und Heiligenthal, p. 110.

[3]) *Kaupp*, Archiv f. phys. Heilkunde, 1855.

[4]) *Senator*, Virch. Arch. B. 48, p. 295—303.

[5]) *C. F. A. Koch*, Zeitschrift für Biologie XIX., p. 447.

[6]) Tag: . . . 31. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.
gr. $\overset{\dagger}{\text{U}}$r.: 37.0 38.4 37.7 34.2* 31.7* 34.7* 34.9 33.2

Auch bei einem Versuche am Kaninchen blieb die Harnstoffmenge einmal hinter derjenigen der badelosen Tage zurück, ein anderes Mal dagegen wurde eine geringe Vermehrung constatirt. [1]) Die Resultate der *Koch*'schen Arbeit sind jedoch nicht streng beweisend, da für den gleichen Stickstoffgehalt der äusserst complicirten Nahrung keine genügenden Belege vorliegen. Die Schwankungen der Harnstoffausscheidung an den badelosen Tagen (zwischen 30.8 und 38.6) sind so bedeutend, dass die geringe Erniedrigung an den Badetagen schwerlich in Betracht kommen kann. Bei dem Versuche am Kaninchen, bei welchem eine gleiche Zusammensetzung der Nahrung eher zu ermöglichen war, wird der Werth der Harnstoff-Verminderung nach der ersten Ueberhitzung durch die Steigerung nach der zweiten aufgehoben.

In letzter Zeit hat *Simanowsky* [2]) durch Versuche am hungernden Hunde, bei welchen ja der Vorwurf der ungleichen Nahrung wegfällt, diese Frage zu entscheiden versucht. Er schliesst zwar aus denselben, dass künstliche Erhöhung der Körpertemperatur eine Vermehrung des Eiweisszerfalls nicht bedinge, doch ergibt sich aus seinen Zahlen, dass im Verlaufe der Hungerperiode ein langsames Absinken der Stickstoffausscheidung stattfindet [3]), wie dies früher schon *Voit* constatirt hatte, dass jedoch nach einer künstlichen Erwärmung diese regelmässige Abnahme ausbleibt und selbst einer geringen Erhöhung Platz macht. [4]) Wir müssen demnach aus seinen Versuchen den Schluss ziehen, dass die Erhöhung der Körpertemperatur eine wenn auch nur geringe Steigerung des Eiweisszerfalls zur Folge hat.

---

[1]) Tag: 29. 30. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8.
gr. Ur.: 1.94 2.19 2.10 1.89* 2.24 2.22 2.18 2.28* 2.32 2.29.

[2]) *Simanowsky*, Zeitschrift f. Biologie, XXI, p. 1.

[3]) Versuchstage: 1. 2. 3. 4. 5.
Körpergewicht: 21 27 20.83 20 54 20 29 20.01
gr. N. im Harn: 4.81 3.76 3.54 3.47

[4])
I.
Versuchstage: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.
Körpergewicht: 20.39 19.93 19.61 19.21 18.90 18.71 18.47
gr. N. im Harn: 4.80 3.78 3.75* 3.48* 3.25 3.03

II.
Versuchstage: 1. 2. 3. 4. 5.
Körpergewicht: 20.60 20.30 19.90 19.50 19.13
gr. N. im Harn: 4.62 3.66 3.77* 3.50* 3.24.

Hoppe-Seyler[1]) äussert sich über das Verhältniss der Temperaturerhöhung zum Stoffwechsel folgendermassen: „Wenn man ein Thier erhitzt, so steigt seine Temperatur nur, wenn die Luft mit Wasser gesättigt ist; die Wärmeabgabe ist dabei nicht allein null, sondern sogar verkehrt; steigt nun die Temperatur von 38° auf 41°, so ist von der durch chemische Processe gebildeten Wärme nichts verloren gegangen; dieselbe ist also kleiner als die Wärmemenge, welche zur Temperatur-Erhöhung nöthig war. Wenn dagegen die Temperatur eines fiebernden Thieres von 38° auf 41° steigt, so hat das Thier besonders durch die Respiration viel Wärme verloren, die Leistungen des Thieres bei 41° sind also viel grösser, als die des durch äussere Wärme und Verhinderung der Wasserverdunstung auf dieselbe Temperatur erhitzten Thieres. Da nun dieser Ueberschuss der Wärmeproduktion nur durch chemische Processe entstanden sein kann, muss der Stoffwechsel des fiebernden Thieres grösser sein, als der des gleichen, aber künstlich auf dieselbe Temperatur erhitzten Thieres."

Wenn nun auch kaum zu leugnen ist, dass die Ueberhitzung eine vermehrte Verbrennung von Körpermaterial nach sich ziehen kann, wenn sie nur hoch genug getrieben wird und genügend lang anhält, so ist diese nach den Berechnungen *Finkler*'s doch so gering, dass wir beim Fieber als die primäre Erscheinung die gesteigerte Verbrennung und als Folge derselben die Erhöhung der Körpertemperatur anzusehen haben.

Fragen wir uns nun, wodurch diese erhöhte Oxydation hervorgerufen wird, so begegnen wir zwei verschiedenen Ansichten.

Nach der einen Theorie, welche besonders *Billroth* vertritt, liegt die Ursache der Stoffwechselsteigerung hauptsächlich im Blute; parasitäre Organismen und ihre Stoffwechselproducte sind diejenigen Schädlichkeiten, deren Aufnahme in das Blut die im Körper ablaufenden Verbrennungsprocesse vermehren soll. „Diese pyrogenen Substanzen wirken fermentartig insbesondere auf das Körpereiweiss; sie erschüttern das Molekül desselben und machen es dem Angriffe des Sauerstoffs zugänglicher. Die Früchte dieser ihrer Arbeit können wir unschwer an der vermehrten Ausscheidung der bezüglichen Zerfallsproducte erkennen." [2])

Die andere Ansicht, welche über die Ursachen der Stoffwechselsteigerung existirt, betrachtet als das Organ, welches zuerst und zumeist

[1]) *Hoppe-Seyler*, Spec. physiolog. Chemie, 1883, B. IV, p. 969.
[2]) *Rindfleisch*, Elemente der Pathologie, p. 103.

auf die Anwesenheit der pyrogenen Stoffe im Blute reagirt, das centrale Nervensystem; natürlich ist die Wirkung dieses Organs auf die Wärmeproduction keine directe, denn der Stoffwechsel des Nervensystems ist zu gering, um die febrile Temperaturerhöhung vollständig zu erklären; sie ist eine indirecte, da das Nervensystem nur eine reizende oder hemmende Wirkung auf die Herde des Stoffwechsels ausübt. Der erste, welcher dem Nervensystem eine Bedeutung für die Entstehung der Fieberhitze zuschrieb, war *Virchow; Parkes*[1]) stellte die Hypothese auf, dass es fremdartige, in's Blut gelangte Körper sein müssten, welche vermöge ihrer Einwirkung auf das Nervensystem und durch Anregung eines vermehrten Stoffwechsels die Fieberhitze bedingten.

Auch *Zuntz*[2]) kam, auf Grund eigener Versuche, zu dieser Ansicht. Von der Ueberlegung ausgehend, dass bei einer schwachen, Herz und Gefässe intact lassenden Curare-Vergiftung jede Steigerung des Gaswechsels auffälliger sei, als in der Norm, da der Gaswechsel curaresirter Thiere sich vermindert, prüfte er den Einfluss der pyrogenen Substanzen auf die oxydativen Processe mit und ohne gleichzeitige Curare-Vergiftung. Wurde die Steigerung durch directe Wirkung der Fermente oder der Bacterien und deren Stoffwechsel auf Blut und Gewebe bedingt, so musste, auch wenn der Einfluss der Nerven auf die Musculatur durch Curare aufgehoben war, eine Steigerung des Gaswechsels eintreten. Da nun aber in allen Fällen die Kohlensäure-Ausscheidung und der Sauerstoff-Verbrauch gleich blieben, hält *Zuntz* eine gesteigerte Innervation der Muskeln für die alleinige Ursache des Fiebers.

Gleichzeitig, aber unabhängig davon, suchte *Finkler*[3]) den Einfluss des Nervensystems auf die Steigerung des Stoffwechsels, somit auch der Körpertemperatur festzustellen. Nach seiner Ansicht, die sich auf zahlreiche Versuche stützt, wird die febrile Steigerung des Stoffwechsels durch dieselbe Mechanik bedingt, deren sich auch der Organismus in der Norm zur Regelung der Körpertemperatur bedient, nämlich durch die Innervation der Muskeln, „den chemischen Tonus." „Da nun jener Tonus der Ausdruck der Wirkung des centralen Nervensystems ist, wie durch Curare-Vergiftung und Rückenmarksdurchschneidung nachgewiesen ist, so ergibt sich daraus mit zwingender Nothwendigkeit der

[1]) *Buss*, Ueber Wesen und Behandlung des Fiebers, 1878, p. 33.
[2]) *Zuntz*, Cbl. f. m. Wiss., 1882, Nr. 32.
[3]) *Finkler*, Pfl. Arch. 27, p. 267; 29, p. 98—243.

Schluss: das Fieber ist eine Neurose, eine Erkrankung des die Temperatur regulirenden Nervensystems."

Auch an Versuchen, bestimmte Nervencentra mit der Regulirung der Körpertemperatur in Zusammenhang zu bringen, hat es nicht gefehlt.

Der Thatsache Rechnung tragend, dass sowohl Quetschungen des Halsmarks [1]) und experimentelle Verletzungen der oberen Abschnitte des Centralnervensystems [2]), wie auch einfache Stichverletzung (Reizung) des vorderen Randes der medulla oblongata [3]) eine excessive Steigerung der Körpertemperatur hervorrufen, nahm *Pflüger* ein automatisches, der Wärmeproduction vorstehendes Centrum (*Heidenhain*, *Schreiber*) und ein Hemmungscentrum an (*Tscheschichin*, *Naunyn* und *Quincke* etc.). Aus den Versuchen jedoch, welche bisher über den Einfluss des Nervensystems auf die fieberhafte Erhöhung der Körpertemperatur angestellt wurden, ist noch nicht zu ersehen, ob das Fieber Folge einer Beeinflussung eines dieser Centra allein oder beider zugleich ist. — In neuester Zeit verlegten *Aronsohn* und *Sachs* [4]) das „Wärmecentrum" in's Grosshirn. Sie glauben im nucleus caudatus, nahe dem *Nothnagel*'schen nodus cursorius eine Stelle gefunden zu haben, deren Reizung alle Symptome des Fiebers (Steigerung der Körpertemperatur, der Puls- und Respirationsfrequenz, des Sauerstoff-Verbrauchs und der Stickstoff- und Kohlensäure-Ausscheidung) herbeiführt.

Von einem antifebrilen Mittel müssen wir verlangen, dass es sämmtliche Erscheinungen des Fiebers beeinflusst, dass es ausser der Herabsetzung der Temperatur auch ein Zurückkehren der febril alterirten Gefässpannung zur Norm bewirkt und den erhöhten Eiweisszerfall einschränkt.

Während nun von allen Beobachtern festgestellt worden ist, dass die fieberhafte Dicrotie des Pulses durch das kalte Bad und die verschiedensten antifebrilia, so auch das Antipyrin [5]) zum Verschwinden

[1]) *Brodie*, Med.-chir. transact., 1837, p. 412; citirt bei *Cohnheim*, Allg. Path. II., p. 493 und *v. Recklinghausen*, Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung, p. 460. *Billroth*, Beobachtungsstudien über Wundfieber, 1862, p. 158. *Quincke*, Berl. klin. Wschr, 1869, p. 29. *Fischer*, Cbl. f. m. Wiss., 1869, p. 259.

[2]) *Tscheschichin*, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1866, p. 151. *Naunyn* und *Quincke*, ibid., 1869, p. 174.

[3]) *Heidenhain*, Pflüg. Arch., III., p. 578. *Schreiber*, ibid., VIII., p. 576.

[4]) *Aronsohn* und *Sachs*, Arch. f. Anat. u. Physiol. Phys. Abth., 1885, p. 166. *Zuntz*, IV. Congress f. inn. Med. Wiesbaden 1885.

[5]) *Müller*, *v. Noorden*, *Cahn*, *v. Hoffer*, cf. p. 93.

gebracht wird und die Curve der Norm sich nähert, ist die Einwirkung der genannten Mittel auf den fieberhaft erhöhten Eiweisszerfall noch Gegenstand der Controverse.

Ueber die Wirkung der Salicylsäure und des salicylsauren Natrons auf den Stoffwechsel stellte *Wolfsohn*[1]) unter *Jaffé*'s Leitung Versuche an, aus welchen hervorging, dass Salicylsäure und deren Natronsalz keine Herabsetzung der Stickstoffausscheidung herbeiführten; war dieselbe auch während der Tage, an welchen die Medicamente gegeben wurden, nicht höher, oder sogar etwas vermindert, so zeigte sich doch regelmässig in den darauffolgenden Tagen eine solche Steigerung, dass eine verminderte Zersetzung eiweisshaltiger Substanzen auszuschliessen war. *Wolfsohn* glaubt demnach sogar annehmen zu dürfen, dass Salicylsäurepräparate den Eiweisszerfall vermehren, ein Analogon zu der bereits früher für das benzoësaure Natron constatirten Thatsache.[2]) Zu ähnlichen Resultaten gelangten *Lecorché* und *Talamon*[3]), welche bei Anwendung von Salicylsäure und Natr. salicyl. gegen acuten und chronischen Gelenkrheumatismus Steigerung der Ausscheidung von Harnstoff, Harnsäure und Phosphaten sahen.

Virchow[4]) konnte nicht allein *Wolfsohn*'s Resultate bezüglich des salicylsauren Natrons bestätigen, sondern auch diejenigen *Salkowski*'s für das Natronsalz der Benzoësäure. Für ersteres fand er bei seinem Versuche, welchen er an einer Hündin anstellte, die sich im Stickstoffgleichgewicht befand, dass die N Ausscheidung nach 5.0 Gramm Salicylsäure (als Natronsalz gegeben) von 18.40 gr. N auf 21.02 anstieg, also eine Zunahme von 2.62 gr = 12.47 % erfuhr. Bei einem andern unter gleichen Bedingungen angestellten Versuche übertraf die mittlere N Ausscheidung während der Benzoësäureperiode (18.54 gr N), das Mittel der Periode vor und nach der Wirkung dieses Arzneimittels (14.77 gr) um 3.77 gr = 25.52%.

Einen weiteren Beleg dafür, dass Natr. salicyl. nicht dadurch temperaturherabsetzend wirkt, dass es den Stoffwechsel einschränkt, bietet

[1]) *Wolfsohn*, Wirkung der Salicylsäure u. d. salicyls. Natr. auf den Stoffwechsel. Inaug.-Diss. Königsberg 1876.

[2]) *E. Salkowski*, Cbl. f. m. Wiss., 1875, p. 916.

[3]) *Lecorché* u. *Talamon*, Revue mensuelle, 1880, p. 177—199, citirt bei *Sassetzky*, Virch. Arch. 94, p. 506.

[4]) *C. Virchow*, Einwirkung des benzoësauren und salicylsauren Natron auf den Eiweissumsatz im Körper. Zeitschr. f. physiol. Chem., VI., p. 78—93.

die Arbeit von *Bauer* und *Künstle.*[1]) Zwar ist in derselben der Analyse der Nahrung, also auch der gleichmässigen Stickstoffzufuhr nicht in ausreichender Weise Rechnung getragen, aber dennoch lässt sich, wenn auch nicht mit der Sicherheit, welche die *Wolfsohn*'sche Arbeit gestattet, eine Verminderung des Eiweisszerfalls in Abrede stellen.

Die einzigen Fälle, 2 an der Zahl, in welchen Natr. salicyl. eine Verminderung der Stickstoffausscheidung bewirkte, werden von *Sassetzky*[2]) mitgetheilt; sie betreffen 2 Typh. exanthem. in der ersten Woche der Erkrankung bei ausschliesslicher Milchdiät.

Analog der Wirkungslosigkeit auf den Eiweisszerfall stellte *Buss*[3]) durch Versuche fest, dass bei Temperaturherabsetzung durch Natr. salicyl. keine Verminderung der ausgeschiedenen Kohlensäure statthabe; es sei gestattet, die beiden Versuche, welche am beweisendsten sind, hier kurz anzuführen:

Zollinger, Tuberculosis pulmonum, 72.8 kg.

Zeit	Temp.	Ordinat.	Beobachtungszeit	CO_2 in gr	Mittel pro Minute
3 h	39.2		3 h 30 —4 h	15.63	0.521
4 h 38		6.0 Natr. sal.	4 h —4 h 45	24.30	0.540
6 h	37.8		4 h 45—5 h 15	17.01	0.567
			5 h 15—6 h	27.38	0.609

[1]) *Bauer* u. *Künstle,* D. Arch. f. klin. Med. 24, p. 53—71.

[2]) *Sassetzky*, Ueber den Einfluss fieberhafter Zustände und antipyretischer Behandlung auf den Umsatz stickstoffhaltiger Substanzen und die Assimilation stickstoffhaltiger Bestandtheile der Milch. Virch. Arch. 94, p. 485—541.

Versuch	Periode	Tag	N-Zufuhr	N-Ausscheidung		
			Nahrung	Harn	Koth	Summa
I.	Mit Fieber ohne Antipyretica	1.	10 792	14.974	—	14.974
		2.	10.786	15.053	2.795	17.848
			21.578	30.027	2.795	32.822
	Mit Fieber und Antipyretica (2.0 N. s. um 5 h und 2.0 um 6 h Abends)	1.	11.228	13.160	1.412	14.572
		2.	11.013	11.878	1.288	13.166
			22.241	25.038	2.700	27.738
	Ohne Fieber und ohne Antipyretica (16 Tage nach d. letzten Fieber)	1.	18.265	10.290	0.437	10.727
		2.	17.377	10.847	0 970	11.817
			35.642	21.137	1 407	22.544
II.	Mit Fieber und ohne Antipyretica	1.	5.977	19.488	1.087	20.575
		2.	5.429	19.600	0.415	20.015
			11.406	39.088	1.502	40.590
	Mit Fieber und Antipyretica (2.0 N. s. 8 h, 2 0 N s. 9 h Abends)	1.	5 714	18.550	0.712	19.262
		2.	5.455	17.371	0.547	17 918
			11.169	35.921	1.259	37.180.

[3]) *Buss,* Ueber Wesen und Behandlung des Fiebers, 1878, p 68—79.

Derselbe, 70.5 kg.

Zeit	Temp.	Ordinat.	Beobachtungszeit	CO_2 in gr	Mittel pro Minute
2 h 15	39.2		2 h 5 —2 h 25	11.12	0.556
2 h 40	39.0	6.0 Natr. sal.	2 h 25—3 h 10	24 39	0.542
3 h 20	38.2		3 h 10—3 h 40	15.56	0.519
4 h	37.8		3 h 40—4 h 10	16.44	0.548
5 h 30	37.0.				

Im Gegensatze hierzu wird fast von allen Beobachtern ein herabsetzender Einfluss der Chininpräparate auf den Stoffwechsel, besonders der stickstoffhaltigen Substanzen, anerkannt, und dies nicht nur beim fiebernden, sondern auch beim gesunden Organismus.

Wie *Prior*[1]) in seiner Arbeit nachwies, sind die Untersuchungen *Hammond*'s, *Redtenbacher*'s und *Köster*'s, welche die Harnstoffausscheidung nach Chinin vermehrt fanden, ungenau und schon deshalb nicht beweisend, weil für eine gleiche Nahrungszufuhr absolut nicht gesorgt war.

Unruh[2]) machte seine Versuche an Gesunden und Kranken oder, richtiger gesagt, an Fieberlosen und Fiebernden; er fand in einer Reihe von Versuchen nach Chininverabreichung am ersten Tage eine Steigerung der Harnstoffausscheidung, welcher an den nächsten Tagen eine Verminderung folgte, in einer anderen Reihe blieb das Chinin ohne Einfluss und in einer dritten endlich konnte eine Verminderung des Eiweisszerfalls constatirt werden. Die Folgerung *Unruh*'s, dass Chinin nicht in allen Fällen mit Sicherheit den Eiweisszerfall herabsetze, ist wohl deshalb nicht zulässig, weil auch in seinen Versuchen die Stickstoffzufuhr eine ungleichmässige war; es war „schmale Kost und Milch, nur waren die Portionen etwas grösser als diejenigen, welche fiebernde Patienten erhielten". Die verschiedenen Resultate *Unruh*'s bespricht auch *Binz*.[3]) Er glaubt dieselben daraus erklären zu können, dass im kranken Magen oft genug die freie Salzsäure nicht in ausreichender Menge vorhanden sei, um das schwefelsaure Chinin zu lösen; an Stelle der Salzsäure finde sich sogar nicht selten eine grössere Menge alkalisch reagirenden Schleims und es sei unter solchen Umständen wohl leicht erklärlich, dass die Resorption des schwer löslichen Salzes unterbleibe.

---

[1]) *Prior*, Pflüger's Arch., 34, p. 237—275.

[2]) *Unruh*, Ueber die Stickstoffausscheidung bei fieberhaften Krankheiten. Virch. Arch. 48, p. 227—294.

[3]) *Binz*, Ueber die antipyretische Wirkung von Chinin und Alkohol. Virch. Arch., 51, p. 6.

Eine Vermehrung der Harnstoffausfuhr nach Chinin sahen auch *Bauer* und *Künstle*[1]) in dem einzigen beobachteten Falle. Sie heben jedoch selbst hervor, dass „wegen wiederholten Erbrechens mehrmals Störungen in der gleichmässigen Nahrungszufuhr eintraten und wiederholte Aenderungen derselben vorgenommen werden mussten." In der That finden sich Schwankungen des Eiweissgehalts der Nahrung zwischen 11.0 und 27.0 gr Eiweiss. Ferner lässt sich aus der Versuchsanordnung nicht erkennen, ob die Wirkung des gegen Abend verabreichten Chinin auf denselben oder den folgenden Tag zu beziehen ist.

Das Resultat dieses Versuches erklärt *Bauer* in jüngster Zeit so, dass durch Chinin eine bessere Assimilation der Nahrung bewirkt werde und dass dem entsprechend die Mehrausscheidung des Harnstoffs aus dem circulirenden und nicht aus dem Organ-Eiweiss stamme.

Die grosse Zahl der anderen Untersuchungen stellt nicht allein eine Verminderung der Ausscheidung von Harnstoff, sondern auch von Harnsäure und Kohlensäure fest.

Was zunächst die Harnstoffausscheidung anbetrifft, so sind von den Untersuchungen am fiebernden Organismus die von *Sassetzky*[2]) die exactesten und beweisendsten. In einem von 4 Fällen blieb Chin. hydrochloric. (1.2 pro die) ohne Einfluss auf die Ausscheidung von Stickstoff und Phosphaten; ebensowenig war eine Temperatur-Erniedrigung und bessere Assimilation der Nahrung zu constatiren. In den 3 anderen Fällen dagegen verringerte Chinin die N Ausscheidung und zwar im Mittel um 1.95 gr. pro die (Maximum 3.628, Minimum 0.244). Dass die Verminderung nicht eine Folge mangelhafter Resorption der stickstoffhaltigen Substanzen ist, beweist der Umstand, dass der Stickstoffprocentverlust im Koth unter Einwirkung des Chinins sich um 0.147 bis 1.378, im Mittel um 0.957 gr vermindert, dass also die Assimilation verbessert wird.

Für den gesunden Organismus bewies *Kerner*[3]) durch seine genauen Untersuchungen, dass sowohl kleine wie grosse Chinindosen

---

[1]) *Bauer* und *Künstle*, Einfluss antipyretischer Mittel auf die Eiweisszersetzung bei Fiebernden. D. Arch. f. kl. Med., 24, p. 53–71. *B.* u. *K.* geben in ihrer Arbeit selbst an, dass sie bei nicht fiebernden Menschen durch grosse Chinindosen die Eiweisszersetzung verlangsamt fanden.

[2]) *Sassetzky*, Ueber den Einfluss fieberhafter Zustände und antipyretischer Behandlung auf den Umsatz N haltiger Substanzen. Virch. Arch., 94, p. 485—541.

[3]) *Kerner*, Beiträge zur Kenntniss der Chininresorption. Pfl. Arch., III, p. 93—165.

die Stoffwechselproducte, wie sie sich im Harn zeigen, wesentlich vermindern, allein er unterliess, obwohl er die Wichtigkeit der Untersuchung einsah, die Stickstoffanalyse der Faeces. Trotzdem lässt sich aus seinen Resultaten die Thatsache abstrahiren, dass das Sinken der Harnstoffausscheidung, eine Folge des verminderten Eiweisszerfalls, proportional ist der Höhe der Chiningaben.

Diese Untersuchungen wurden auf Grund eigener Versuche sowohl von *v. Böck*[1]) (am Hunde) und von *Schulte*[2]) (am Menschen) bestätigt, *Oppenheim*[3]) dagegen fand in dem einzigen untersuchten Falle, dass Chinin die Harnstoffausscheidung vermehre.

Speciell gegen *Oppenheim*'s Resultat wendet sich die Arbeit *Prior*'s.[4]) Derselbe konnte nicht allein eine bedeutende Verminderung des Eiweisszerfalls nach Chinin constatiren, sondern auch die Behauptung *Kerner*'s bestätigen, dass die durch Chinin verursachte Verminderung der Harnstoffausscheidung annähernd der Grösse der Chiningaben proportional ist.[5]) Für die Wirkung des Medicamentes auf den Eiweissstoffwechsel ist es gleichgiltig, ob es in einer grossen Dosis oder mehreren kleinen gegeben wird, da sich die Nachwirkung der letzten Dosis summirt zur Wirkung der folgenden. Durch einen Versuch an einer hungernden Hündin beweist *Prior* ferner, dass die Abnahme der Harnstoffausscheidung nicht auf Herabsetzung der Assimilation stickstoffhaltiger Substanzen und Behinderung der Ausscheidung derselben beruhe, sondern das Resultat verminderten Eiweisszerfalls sei.

Auch auf die Grösse der Kohlensäure-Ausscheidung übt Chinin, wie experimentelle Beobachtungen nachweisen, einen herabsetzenden Einfluss aus.

---

[1]) *v. Boeck*, Untersuchungen über die Zersetzung des Eiweisses unter dem Einflusse v. Morphium, Chinin und arseniger Säure. Z. f. Biol., VII, p. 418.

[2]) *Schulte*, Der Einfluss des Chinin auf einen Oxydationsprocess im Blute; Inaug.-Diss. Bonn 1870.

[3]) *Oppenheim*, Beiträge zur Physiologie u. Pathologie der Harnstoffausscheidung. Pfl. Arch., 23, p. 446.

[4]) *Prior*, Ueber den Einfluss des Chinin auf den Stoffwechsel des gesunden Organismus. Pfl. Arch., 34, p. 237—274.

[5]) Ur. Ausscheidung in der Norm 39.76 gr
nach 4.0 Chin. mur. 28.10
„ 1.5 „ „ 32.70
„ 1.0 „ „ 33.07
„ 1.0 „ „ 34.00.
(In 4 Dosen à 0.25.)

Für den fiebernden Organismus sind die Untersuchungen von *Buss*[1]) beweisend, unter diesen wiederum der eine Versuch, in welchem nach 3.0 Chinin. sulfuric. die CO_2 Ausscheidung um 39% sank[2]); jedoch zeigen auch die andern eine, wenn auch nicht so grosse, doch immerhin bedeutende Verminderung der ausgeschiedenen Kohlensäure. Die Wirkung beim Gesunden war zwar viel geringer, jedoch auch nicht zu verkennen.

Am nicht fiebernden Organismus untersuchten ferner *von Böck* und *Bauer*[3]) die Verhältnisse der CO_2 Ausscheidung nach Chiningaben; sie fanden bei Hunden und Katzen nach grossen, wenn auch nicht giftigen Chinindosen eine Verminderung bis zu 14%. Zweifelhafte Resultate erhielt *Strassburg*[4]); dieselben sind jedoch leicht aus dem starken Einflusse zu erklären, welchen das Chinin in seinen Versuchen auf das Allgemeinbefinden der Versuchsperson ausübte.

Was nun den Einfluss des Antipyrin auf den Stoffwechsel anbetrifft, so ist die erste und, wenn man von der oberflächlichen Bemerkung *Pusinelli's*[5]) absieht, die einzige Untersuchung von Herrn *Dr. Friedrich Müller*[6]) im Laboratorium der hiesigen medicinischen Klinik angestellt worden.

Im Anschlusse an dieselbe unternahm ich es, den Einfluss des Antipyrin auf den Eiweissstoffwechsel des fiebernden und gesunden Organismus zu studiren; Untersuchungen über die Wirkung auf den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausscheidung mussten, so wünschenswerth dieselben auch gewesen wären, aus äussern Gründen unterbleiben.

---

[1]) *Buss*, Wesen und Behandlung des Fiebers, p. 35—79.

[2]) Ibid. p. 74. *Assmus*, Typh. abdom. 56.5 kg

Versuchsbedingungen	Zeit	gr. CO_2 im Ganzen	Mittel p. Minute
3 h 20 38.9	3 h 20—3 h 35	9.90	0.660
3 h 30—4 h 05 Schlaf	3 h 35—3 h 55	11.24	0.562
4 h 25—4 h 30 Ch. sulf. 3.0	3 h 55—4 h 35	20.14	0.504
	4 h 35—5 h 00	11.55	0.462
9 h 37.2	5 h 00—5 h 20	8.91	0.446

[3]) *v. Boeck* und *Bauer*, Ueber den Einfluss einiger Arzneimittel auf den Gasaustausch bei Thieren. Z. f. Biol., X., p. 336.

[4]) *Strassburg*, Untersuchungen über den Stoffverbrauch und die CO_2 Ausscheidung des Menschen. Cbl. f. m. Wiss., 1876, p. 289.

[5]) *Pusinelli*, Ueber Antipyrin. D. m. Wschr., 1885, Nr. 10 u. 11.

[6]) *Müller*, Beobachtung über Antipyrin. Cbl. f. kl. Med., 1884, Nr. 36.

Die in den einzelnen Versuchen verabreichten Nahrungsmittel wurden, um stets die gleiche Qualität zu verwenden, aus der Hospitalküche bezogen, von mir selbst gewogen oder abgemessen und von der Versuchsperson in Gegenwart einer zuverlässigen Wärterin verzehrt.

Der Stickstoffgehalt des von Fett und Sehnen befreiten Fleisches wurde nach *Voit* zu 3.41 % berechnet, ebenso war für Butter die von demselben Forscher angegebene Zahl (0.11 %) massgebend; die Eier (Stickstoffgehalt nach *Voit* 2.19 %) wurden täglich einzeln gewogen und mit Zahlen versehen, die Ueberreste zurückgewogen und in Abzug gebracht.

Die Stickstoffwerthe für Bouillon wurden nach der *Will-Varrentrapp*'schen Methode bestimmt und zwar fanden sich nach dem Entfernen des Fettes an zwei verschiedenen Tagen

a) in 10 cc 0.00602 gr N.
b) in 10 cc 0.00532 gr N.

also im Mittel in 10 cc 0.00567 gr N. = 0.0567 %.

Der auf gleiche Weise bestimmte N gehalt des verabreichten fränkischen Rothweins betrug 0.0182 %.

Für die Berechnung des Stickstoffgehalts der Milch und des Weissbrodes verwendete ich die von *Herfeldt*[1]) gefundenen Zahlen, da diese mit den zahlreichen andern Werthen, welche im Laufe der Zeit bei andern Untersuchungen im hiesigen Laboratorium gefunden waren, gut übereinstimmten.

Bei Anwendung der *Will-Varrentrapp*'schen Methode konnten in dem aus der Juliushospital-Apotheke bezogenen Antipyrin von den durch *Knorr*[2]) berechneten 14.89 % nur 6.926 %[3]) nachgewiesen werden.

Die Versuchstage beginnen bei Versuch I und II Morgens um 9 Uhr, bei IV und V um 8 Uhr. Die Versuchsperson musste genau zu

---

[1]) *Herfeldt*, Ueber den zeitlichen Ablauf der Harnstoffausscheidung beim gesunden und fiebernden Menschen. Mittheil. aus der med. Klinik zu Würzburg., I., p. 63. 100 cc Milch 0.50112 gr N.,
100 gr frisches Weissbrod 1.878 gr N.

[2]) *Knorr*, Berichte der deutschen chem. Gesellschaft, XVII, p. 2037, fand für Antipyrin (Dimethyloxychinizin) $C_{11} H_{12} N_2 O$ 15.09 % N, berechnete 14.89 %.

[3]) Antipyrin
a) 0.25 ergaben nach *Will-Varrentrapp* 0.01638 gr N,
b) 0.25 0.01825 „ „
im Mittel 0.25 0.017315 gr N = 6.926 %.

dieser Zeit die Blase vollständig entleeren, wurde dann gewogen und erhielt darauf erst das Frühstück. Während des Tages und der Nacht wurden 3stündlich Temperatur-, Puls- und Respirationsmessungen gemacht und aus den gewonnenen je 8 Zahlen das Mittel gezogen.

Die Menge des in Harn und Koth ausgeschiedenen Stickstoffs wurde nach *Will-Varrentrapp* bestimmt, die Summe der festen Bestandtheile nach der von *Haeser* und *Neubauer* angegebenen Formel angenommen.

Versuch I.

Keck, Wilhelm, 19 Jahre, Eisenbahnbeamter, Typh. abdom.

Patient erkrankte Mitte September unter den Erscheinungen von Frost, Fieber, Kopfweh und Appetitlosigkeit und trat am 26. IX. ins Hospital ein. Die Untersuchung ergab eine Temperatur von 39.5, Pulsfrequenz 128 in der Minute, Respiration 24. Pat. von gracilem Bau, phthisischem Habitus, zeigte Dämpfung der linken Lungenspitze, einzelne Roseolaflecke, Milzanschwellung, leichte Bronchitis; der Harn reagirt sauer, enthält Eiweiss und Indigofarbstoffe, der Stuhl ist diarrhoisch.

Nachdem schon vom 27. IX. an ungefähr die gleiche Nahrung, wie während des Versuches selbst, gegeben war, wird vom 30. IX. bis 5. X. der Stickstoffgehalt der Ein- und Ausfuhr genau bestimmt.

Die Bedingungen, unter welchen der Versuch angestellt wurde, sind aus folgender Tabelle zu ersehen:

I. Versuchsbedingungen:

Datum:	30. IX.	1. X.	2. X.	3. X.	4. X.	5. X.
Versuchstag:	4	5	6	7	8	9
Körpergewicht . .	52.6	52.5	52.4	52.6	52.9	52.9
Mittl. Temperatur	39.58	39.51	37.01	36.82	37.5	38.3
Mittl. Pulsfrequenz	118	118	110	110	114	114
Mittl. Respirationsfrequenz . .	30	28	22	18	20	22

Antipyrin wurde verabreicht: am 2. X. 4.0 gr,
am 3. X. 2.0 gr.

Am 2. X. erhielt Versuchsperson um 9 h und 9 h 20 Vorm. je 1.0 Antipyrin, welche die Temperatur von 39.1 auf 36.0 herabsetzten. Nachdem die Temperatur wieder auf 38.2 gestiegen war ($2^1/_2$ h Nachm.), erhielt Patient abermals 1.0 Antipyrin, auf welches jedoch Erbrechen eintrat. Im Erbrochenen wurde der Stickstoffgehalt bestimmt [1]) und

[1]) Von den erbrochenen 175 cc wurden zur Analyse verwendet: 20 cc., trocken 0.88 gr, N gehalt 0.0435 gr, also N gehalt des Erbrochenen 0.381 gr N.

wie aus folgender Tabelle (II. Einnahmen) ersichtlich ist, in Abzug gebracht. Eine Gabe von 1 weiterm gr Antipyrin wurde um 3½ h Nachm. gut vertragen und setzte die Temperatur von 38.7 auf 36.0 herab.

Am darauffolgenden Tage (3. X.) wurden um 9 h Vorm. 2.0 Antipyrin gegeben, welche die Temperatur auf 36.0 herabsetzten und den ganzen Tag unter 38.0 hielten.

II. Einnahmen:

Datum:	1884. IX. 30.		X. 1.		X. 2.		X. 3.		X. 4.		X. 5.	
Versuchstag:	4		5		6		7		8		9	
Nahrungsmittel:	Menge	N-Gehalt	Menge	N-Gehalt	Menge	N-Gehalt	Menge	N-Gehalt	Menge	N-Gehalt	Menge	N-Gehalt
Milch cc . . .	1050.0	5.262	1175.0	5.888	1070.0	5.362	1175.0	5.888	1175.0	5.888	1175.0	5.888
Bouillon cc .	550.0	0.312	550.0	0.312	550.0	0.312	550.0	0.312	550.0	0.312	550.0	0.312
Eier gr . . .	103.8	2.273	120.1	2.630	116.0	2.540	101.0	2.212	118.9	2.604	117.2	2.567
Rothwein cc .	250.0	0.046	250	0.046	250	0.046	250	0.046	250	0.046	250	0.046
Wasser cc . .	1000		1000		1000		1000		1000		1000	
Mixt. gumm. gr	100		100		100		100		100		100	
Summa . .		7.893		8.876		8.260		8.458		8.850		8.813
Antipyrin gr . . .					4.0	0.277	2.0	0.139				
Summa . .		7.893		8.876		8.537		8.597		8.850		8.813
Erbrochen cc . . .					175.0	0.381						
		7.893		8.876		8.156		8.597		8.850		8.813

Die während der einzelnen Tage entleerten Harnmengen, ihr specifisches Gewicht, die Summe der festen Bestandtheile und die Menge des ausgeschiedenen Stickstoffs werden aus Tabelle III ersichtlich.

III. Ausgaben:

Versuchstag	Datum	Harn		Feste Bestandtheile	N-Ausscheidg. i. Harn		
		Menge cc	spec. Gew.	in 1000 cc	p. die	p. die	Mittel der einzelnen Perioden
4.	30. IX.	2000	1011	25.63	51.26	11.386	11.121
5.	1. X.	1450	1016	37.28	54.06	10.856	
6.	2. X.	1100	1017	39.61	43.57	**8.236**	**8.743** 4.0 Ant.
7.	3. X.	700*	1024	55.92	39.14	**9.251**	2.0 Ant.
8.	4. X.	1650	1011	25.63	42.29	9.595	9.933
9.	5. X.	1650**	1012	27.96	45.69	10.271	

*) Die geringe Harnmenge vom 3. X. (700 cc) ist daraus zu erklären, dass Versuchsperson profusen Schweiss bekam, welcher uns veranlasste, von einer beabsichtigten Verabreichung von weitern 2.0 Antipyrin abzustehen, zumal die Temperatur 38.0 nicht überstieg.

**) Am 5. X. ging eine geringe Menge Harns, welche zu bestimmen nicht möglich war, verloren, weshalb der Versuch abgebrochen wurde; die für diesen Tag angegebenen Werthe sind also etwas zu niedrig.

Vergleichen wir nun die an den einzelnen Tagen ausgeschiedenen Stickstoffmengen, so finden wir am 2. X. nach einer Gabe von 4.0 Antipyrin, Hand in Hand gehend mit einer bedeutenden Temperatur-

erniedrigung gegen das Mittel der vorhergehenden Tage eine Verminderung um 2.885 gr N = 25.94 %. Am folgenden Tage bei Darreichung von 2.0 Antipyrin finden wir trotz einer noch niedrigeren Temperatur nur eine Verminderung um 1.870 gr N = 16.81 %, ein Beweis dafür, dass die Stickstoffausscheidung proportional der Antipyringabe sank, nicht entsprechend der Temperaturerniedrigung, welche an diesem Tage durch einen starken Schweissausbruch begünstigt, etwas unter diejenige des ersten Antipyrintages sank.

Dass wir es mit einer verminderten Bildung N-haltiger Zerfallsproducte, nicht mit einer behinderten Ausscheidung derselben zu thun haben, beweisen uns die auf die Antipyrindosen folgenden Tage, welche eine deutliche Nachwirkung, Verminderung des Eiweisszerfalls, erkennen lassen.

Dass Patient auf die relativ geringen Antipyringaben so stark reagirte, stimmt mit den klinischen Beobachtungen von *Tilmann*, *Secchi* und *Meissen*[1]) überein, welche angeben, dass Antipyrin bei Phthisikern eine besonders ausgiebige Wirkung entfaltet.

Versuch II.

Spiess, Jacob, 15 Jahre, Tapezierer, Typhus abdominalis.

Patient erkrankte am 29. VIII. unter Frost, Fieber, Appetitlosigkeit, befand sich also beim Eintritt ins Hospital (13. IX.) am 15. Tage der Erkrankung. Temp. 39.4, Puls 124, Resp. 26. Milz bedeutend vergrössert (8 cm breit), einzelne Roseolaflecke am Abdomen. Harn sauer, eiweisshaltig, viel Indigo, zuckerfrei. Stuhlverstopfung, Entleerung erfolgt nur auf Eingiessung.

Patient erhielt vom 14. IX. an (3 Tage vor Beginn des Versuchs) die gleiche Nahrung mit einem Stickstoffgehalt von ca. 6.6 gr.

Die Verhältnisse, unter denen der Versuch angestellt wurde, sind aus Tabelle I ersichtlich; wie bei Versuch I sind die für Temperatur, Puls und Respiration angegebenen Zahlen als das Mittel aus 3 stündlichen Messungen anzusehen. Das Körpergewicht wurde um 9 h Vormittags, also zu Beginn jedes Versuchstages bestimmt.

I. Versuchsbedingungen:

Datum: 1884. IX.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.
Versuchstag:	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
Körpergewicht kg . . .	40.0	39.3	39.3	38.2	38.1	38.1	38 0
Mittl. Temperatur . . .	39.2	38.9	39.5	37.5	37.3	38.8	38.4
Mittl. Pulsfrequenz . .	112	104	114	104	102	106	118
Mittl. Respirationsfrequenz	29	27	29	25	25	24	25

[1]) Siehe Literaturverzeichniss pag. 5.

Am 20. IX. (7. Versuchstag) erhielt Patient Morgens 8 h 2.0 gr Antipyrin, welche die Temperatur von 39.1 auf 36.4 herabsetzten und bis gegen Abend unter 37.5 erhielten. Abends 6 h und 7 h wurden je 1.0 gr Antipyrin verabreicht, um das drohende Wiederansteigen der Körperwärme zu hindern.

Am 21. IX. (8. Tag) nahm Versuchsperson um 8 h Vorm. bei einer Temperatur von 38.2 2.0 gr Antipyrin; die Körperwärme, welche auf 36.1 sank, blieb unter 38.0 bis Nachmittags 2 h und wurde zu dieser Zeit durch weitere 2.0 gr Antipyrin wieder auf 37.0 herabgedrückt. Die Ergebnisse des Versuchs sind aus Tabelle II und III ersichtlich.

II. Einnahmen:

a)

Datum:	1884. IX. 17.		18.		19.		20.	
Versuchstag:	4.		5.		6.		7.	
Nahrungsmittel:	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt
Milch cc . . .	700	3.508	800	4.009	800	4.009	800	4.009
Bouillon cc . .	500	0.284	500	0.284	500	0.284	500	0.284
Eier gr . . .	120.2	2.632	121.0	2.650	118.0	2.584	120.1	2.630
Rothwein cc .	250	0.046	250	0.046	250	0.046	250	0.046
Mixt. gumm. gr	100		100		100		100	
Wasser cc . .	1000		1000		1000		1000	
Summa:		6.470		6.989		6.923		6.969
Antipyrin gr .							4.0	0.277
Summa:		6.470		6.989		6.923		7.246

b)

Datum:	1884. IX. 21.		22.		23.	
Versuchstag:	8.		9.		10.	
Nahrungsmittel:	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt
Milch cc . . .	825	4.134	825	4.134	825	4.134
Bouillon cc . .	500	0.284	500	0.284	500	0.284
Eier gr . . .	111.5	2.442	124.0	2.716	122.1	2.674
Rothwein cc .	250	0.046	250	0.046	250	0.046
Mixt. gumm. gr	100		100		100	
Wasser cc . .	1000		1000		1000	
Summa:		6.906		7.180		7.138
Antipyrin gr .	4.0	0.277				
Summa:		7.183		7.180		7.138

III. Ausgaben:

Datum 1884	Versuchstag	Harn Menge cc	spec. Gew.	Feste Bestandtheile in 1000 cc.	p. die	Stickstoffausscheid. p. die	Mittel der einzelnen Perioden	Bemerkungen.
17. IX.	4	1184	1016	37.28	44.14	10.409		
18. IX.	5	1873	1012	27.96	52.37	10.445	10.395	
19. IX.	6	1500	1014	32.62	48.93	10.332		
20. IX.	7	750	1024	55.92	41.94	9.238	8.763	4.0 Antipyr.
21. IX.	8	1000	1019	44.27	44.27	8.288		4.0 Antipyr.
22. IX.	9	1125	1017	39.61	44.56	10.222	10.331	
23. IX.	10	1900	1011	25.63	48.70	10.440		

Am 7. Tage werden nach 4.0 Antipyrin bei einer mittleren Tagestemperatur von 37.5 9.238 gr N, also 1.157 gr = 11.13% weniger ausgeschieden als im Durchschnitt an den 3 vorhergehenden Tagen. Die Nachwirkung des Antipyrin summirt sich zu der Wirkung der am 8. Tage verabreichten 4.0 Antipyrin, so dass bei einer Temperatur von 37.3 nur 8.288 gr N, also 2.107 gr = 20.27 % weniger ausgeschieden werden. Auch bei diesem Versuche ist die Möglichkeit, dass an den Antipyrintagen die geringere Stickstoffausscheidung nicht eine Folge verminderter Bildung, sondern behinderter Ausscheidung sei, dadurch ausgeschlossen, dass an den darauffolgenden Tagen sich eine Vermehrung der Stickstoffausfuhr nicht bemerklich macht; dieselbe kehrt vielmehr nur zur früheren Höhe zurück. Dass Antipyrin den im Fieber abnorm hohen Eiweisszerfall herabsetzt, beweist auch der folgende, von Herrn Dr. *Müller*[1]) bereits veröffentlichte Versuch.

Versuch III.

Versuchsperson, Typhuskranker[2]) (4. Woche), erhielt

[1]) *Müller*, Beobachtungen über Antipyrin, Cbl. f. kl. Med. 1884, Nr. 36.

[2]) Aus der Krankengeschichte erlaube ich mir folgende Daten noch anzuführen: Sauer Gustav, Schreinermeister, 30 Jahre, erkrankte am 1. VI. 84 mit Appetitlosigkeit; am 15. VI. wurde er von heftigem Frost und Fieber befallen, zu dem sich in den folgenden Tagen Kopfschmerz gesellte; Eintritt ins Hospital am 20. VI. Patient, von mässig kräftigem Körperbau, zeigt am Abdomen, das stark eingesunken und nirgends schmerzhaft ist, ziemlich zahlreiche kleinfleckige Roseola; Milzdämpfung 4 Finger breit, Spitze zwischen vorderer Axillar- und Papillarlinie. Der Harn enthält Eiweiss und Indigofarbstoffe, der Stuhl ist geformt. Pat. zeigte vom 23. VI. an die Erscheinungen einer hypostat. Pneumonie, rapiden Kräfteverfall, Benommenheit. Das Körpergewicht sank rasch von 59.0 Kilo am 22. VI. auf 56,3 am 27. VI und betrug am 2. VII. 55.4. Damit stimmt es überein, dass täglich im Durchschnitt 10.837 gr N mehr ausgeschieden wurden, als mit der Nahrung zugeführt wurden, was einem täglichen Verlust von 318.7 gr Muskelfleisch entspräche. Am 24. VI. wurde die Frühstücksmilch wieder erbrochen.

täglich 1000 cc Milch, 750 cc Bouillon, 3 Eier[1]). Am 3., 6. und 7. Tage wurden 7, resp. 6 und 5 gr Antipyrin verabreicht, welche die Temperatur jedesmal stark und zwar für 13, resp. 5 und 4 Stunden unter die Fiebergrenze herabdrückten, an den übrigen Tagen wurde keinerlei antifebrile Behandlung eingeleitet.

Die Ausscheidungsverhältnisse des Stickstoffs sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Datum: 84. VI.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.
Versuchstag:	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
Mittl. Temperatur	39.10	39.35	37.80	39.27	39.59	38.22	38.51	39.15	39.52
Harnmenge . .	3200	3175	2450	2130	2320	1710	2655	2750	3450
gr N im Harn .	—	19.646	**11.855**	19.658	23.421	**17.293**	**17.086**	22.177	22.007
Antipyrin . . .			7.0			6.0	5.0		

Während an den Antipyrintagen im Durchschnitt 15.411 gr N ausgeschieden wurden, berechnet sich das Mittel der andern Tage auf 21.382 gr N; es fand also an den Antipyrintagen eine beträchtlich geringere Ausscheidung statt; die Verminderung beträgt 5.971 gr = 27.93 %.

Versuch IV.

Versuch am Reconvalescenten.

Folgender Versuch wurde ursprünglich in der Absicht angestellt, zu untersuchen, ob Antipyrin im Stande ist, die künstliche Erhöhung der Körpertemperatur und die etwa daraus resultirende Vermehrung der Stickstoffausscheidung zu hindern.

Als Versuchsperson diente, wie in Versuch II, Spiess Jacob, Tapezierer, 15 Jahr alt, da er uns als zuverlässig und willig bekannt war.

Nachdem Patient vom 26. IX. bis 8. X. fieberfrei gewesen, trat ein Recidiv des Abdominaltyphus ein, welches bis 30. X. andauerte. Von diesem Tage an war Sp. wieder fieberfrei. Das Körpergewicht war während des Recidivs von 40.7 kg auf 31.9 gesunken und nahm in 22 Tagen wieder um 9 kg zu, sodass es zu Beginn des Versuchs 40.9 kg betrug.

---

[1]) Jedes Ei zu 42.3 gr (Netto) gerechnet (Mittel aus 68 Wägungen) würde nach den Analysen auf Seite 22 die täglich zugeführte Stickstoffmenge betragen:

1000 cc Milch . . .	= 5.011 gr N,		
750 cc Bouillon . .	= 0.425 „ „		
126.9 gr Eier . . .	= 2.779 „ „		
	8.215 gr N.		
Dazu kommen noch 500 cc Rothwein . .	= 0.091 „ „		
2500 cc Wasser			
100 cc Mixt. gummosa			
also zusammen	8.306 gr N.		

Die Bedingungen, unter welchen derselbe angestellt wurde, sind aus folgender Tabelle zu ersehen:

Datum:	84. XI.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	XII. 1.	2.
Versuchstag:	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	
Körpergewicht	40.9	41.5	41.9	42.5	42.6	42.7	42.9	43 3	43.5	43.6	43.6	44.4	
Temperatur .	36.4	36.3	36.5	36.5	36.5	36.4	36.2	36.3	36.5	36.4	36 5	36.4	
Puls	90	92	84	86	82	84	86	86	90	90	90	90	

Die Nahrung war eine dem starken Appetit des Reconvalescenten entsprechend reichliche; nach einigen Versuchen wurde die in Tabelle II angegebene Kost als diejenige gefunden, bei welcher sich die Ausscheidungen auf annähernd gleicher Höhe hielten.

II. Einnahmen:

a)

Datum:	1884. XI. 21.		22.		23.		24.	
Versuchstag:	3.		4.		5.		6.	
Nahrungsmittel:	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt
Milch cc . . .	1100	5.512	1100	5.512	1100	5.512	1100	5.512
Bouillon cc . .	460	0.261	460	0.261	460	0.261	460	0.261
Eier gr . . .	209.95	4.598	208.9	4.575	200.15	4.383	251.6	5.510
Fleisch gr . .	194.9	6.646	248.6	8.477	253.35	8.639	253.0	8.627
Weissbrod gr .	406.6	7.636	407.2	7.647	432.65	8.125	442.5	8.310
Butter gr . .	10.0	0.011	10.0	0.011	10.0	0.011	10.0	0.011
Rothwein cc .	250	0.046	250	0.046	250	0.046	250	0.046
Wasser cc . .	500		500		500		500	
Summa:		24.710		26.529		26.977		28.277
Antipyrin gr .								
Summa:		24.710		26.529		26.977		28.277

b)

Datum:	25.		26.		27.		28.	
Versuchstag:	7.		8.		9.		10.	
Nahrungsmittel:	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt
Milch cc . . .	1100	5.512	1100	5.512	1100	5.512	1100	5.512
Bouillon cc . .	460	0.261	460	0.261	460	0.261	460	0.261
Eier gr . . .	242.4	5.309	240.7	5.272	244.7	5.359	258.4	5.659
Fleisch gr . .	255.0	8.695	250.7	8.549	255.4	8.709	251.0	8.559
Weissbrod gr .	432.4	8.120	448.2	8.416	439.0	8.244	445.1	8.359
Butter gr . .	10.0	0.011	10.0	0.011	10.0	0.011	10.0	0.011
Rothwein cc . .	250	0.046	250.0	0.046	250.0	0.046	250.0	0.046
Wasser cc . .	500		500		500		500	
Summa:		27.954		28,067		28.142		28.407
Antipyrin gr .			8.0	0.554				
Summa:		27.954		28 621		28.142		28.407

c)

Datum:	29.		30.		XII. 1.		2.	
Versuchstag:	11.		12.		13.		14.	
Nahrungsmittel:	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt
Milch cc . . .	1100	5.512	1100	5.512	1100	5.512	1100	5.512
Bouillon cc . .	460	0.261	460	0.261	460	0.261	460	0.261
Eier gr . . .	254.6	5.576	261.3	5.722	253.5	5.553	257.8	5.646
Fleisch gr . .	250.0	8.525	250.0	8.525	250.4	8.538	250.0	8.525
Weissbrod gr .	438.2	8.229	429.8	8.072	440.8	8.278	437.2	8.211
Butter gr . .	10.0	0.011	10.0	0.011	10.0	0.011	10.0	0 011
Rothwein cc . .	250.0	0.046	250.0	0.046	250.0	0.046	250.0	0.046
Wasser cc . .	500		500		500		500	
Summa:		28.160		28.149		28.199		28.212
Antipyrin gr .					6.0	0.416		
Summa:		28.160		28.149		28.615		28.212

In den ersten Tagen des Versuchs sehen wir zwar noch eine geringe Steigerung der Stickstoffzufuhr, dem entsprechend auch eine Zunahme der Ausscheidung, am 6. und 7. Tage jedoch, von welchen an der N Gehalt der Nahrung constant blieb, war auch die Menge des ausgeschiedenen Stickstoffs so gleichmässig, dass ihr ferneres Gleichbleiben zu erwarten war. Hierbei zeigte sich, dass nicht wie beim Gesunden Stickstoffgleichgewicht vorhanden war, sondern dass, wie gewöhnlich beim Reconvalescenten, die in der Nahrung eingeführte N Menge grösser war, als die in Harn und Koth ausgeschiedene. In unserm Falle betrug diese Differenz durchschnittlich 9.74 gr pro die, eine Menge, welche 289 gr Muskelfleisch entsprechen würde. Die Gewichtszunahme von 40.9 kg bis auf 44.8 kg (Ende des 12. Versuchstags) zeigt als Tagesdurchschnitt 325 gr; Patient setzte also nicht nur Muskelsubstanz an, sondern er wurde auch noch fett- und wasserreicher.

Um zu constatiren, welchen Einfluss Antipyrin auf diese Verhältnisse ausübt, erhielt Versuchsperson am 8. Tage 8.0 gr dieses Mittels.

Am 11. Tage Mittags wurde Versuchsperson der Wirkung eines Dampfbades von 42.5 ° C. ausgesetzt, welches 15 Minuten andauerte, am 13. Tage der gleichzeitigen Einwirkung eines eben solchen Bades und 6.0 Antipyrin, welche im Laufe des Vormittags gegeben worden waren.

Ursprünglich wurde beabsichtigt und versucht, den Koth der einzelnen Perioden durch Kohle abzugrenzen und einzeln zu analysiren; da jedoch eine exacte Trennung des zum 8. Tage gehörigen Koths unmöglich war, wurde die Gesammtmenge getrocknet und auf ihren

N Gehalt geprüft; derselbe betrug für die 12 Tage 14.601 gr, also 1.217 gr täglich.[1]) Die Verhältnisse der Stickstoffausscheidung im Harn ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

III. Ausgaben:

Datum 84.	Versuchstag	Menge in cc	Spec. Gewicht	Feste Bestandtheile in 1000 cc	pro die	N in gr pro die	Bemerkungen
XI. 21.	3	2095	1017	39.61	82.98	14.894	
22.	4	1842	1019	44.27	81.55	15.785	
23.	5	1410	1026	60.58	85.42	16.699	
24.	6	2055	1018	41.94	86.19	17.421	} 17.419
25.	7	1750	1021.3	49.63	86.85	17.417	
26.	8	1500	1024	55.92	83.88	**16.012**	8.0 Antipyrin
27.	9	1950	1020	46.60	90.87	17.249	} 17.148
28.	10	2000	1018	41.94	83.88	17.046	
29.	11	1730	1023	53.59	92.71	**17.487**	Dampfbad
30.	12	1800	1021	48.93	88.07	16.818	
XII. 1.	13	1380	1028	65.24	90.03	**17.349**	Dampfb. und 6.0 Antipyrin
2.	14	1870	1020	46.60	87.14	17.118	

Das Resultat dieses Versuches bezüglich der Stickstoffausscheidung ist folgendes:

Am 8. Tage, an welchem 8.0 gr Antipyrin gegeben wurden, sank die Menge des ausgeschiedenen Stickstoffs gegen das Mittel der beiden vorhergehenden Tage (17.419 gr) um 1.407 gr = 8.08 %, also procentisch wesentlich weniger als beim Fiebernden; eine Nachwirkung war nicht zu erkennen, denn die N Ausscheidung der folgenden Tage war nahezu der des 6. und 7. Tages gleich.

Am 11. Tage, an welchem ein Dampfbad (42.5 ° C., Dauer 15 Minuten) gegeben wurde, erreichte die Stickstoffausscheidung mit 17.487 gr das Maximum des Versuchs und zwar überstieg dieselbe das Mittel der übrigen Tage (vom 6. Versuchstage an gerechnet, mit Ausschluss der beiden Antipyrintage) um 0.31 gr = 1.77 %.

Am 13. Tage betrug die N Ausscheidung bei Einwirkung eines gleichen Dampfbades und vorausgegangener Gabe von 6.0 gr Antipyrin 17.349 gr.

[1]) *Sassetzky* war so glücklich, durch Blaubeersuppe immer eine exacte Abgrenzung zu erzielen, ein Verfahren, welches wegen des N Gehalts der Blaubeeren bedenklich sein dürfte.

Nachdem durch mehrere Versuche die Wirkung des Antipyrin auf den Umsatz stickstoffhaltiger Substanzen nachgewiesen werden konnte, muss man wohl annehmen, dass dieselbe in diesem Falle durch das Dampfbad paralysirt wurde.

Versuch V.

C. E., 21½ Jahre, cand. med., 67.80 kg, gesund.

Temperatur, Puls, Respiration normal.

Harn eiweiss- und zuckerfrei.

Der Versuch begann, nachdem schon 3 Tage die gleiche Nahrung genossen war; ihr N Gehalt ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

I. Einnahmen:

a)

Datum:	1885. 4. I.		5. I.		6. I.	
Versuchstag:	4.		5.		6.	
	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt
Fleisch gr . . .	222.0	7.570	250.8	8.552	243.5	8.303
Weissbrod gr . .	256.7	4.821	303.2	5.694	283.6	5.326
Eier netto gr . .	223.4	4.892	141.9	3.108	167.4	3.666
Cacao gr	8.5	0.365	8.5	0.365	8.5	0.365
Rothwein cc . .	1000	0.182	750	0.137	1000	0.182
Butter gr . . .	35	0.039	26.5	0.029	25.5	0.028
Zucker gr . . .	23		21		20	
Wasser cc . . .	1000		1050		1000	
Summa:		17.869		17.885		17.870
Antipyrin					7.0	0.485
Summa:		17.869		17.885		18.355

b)

Datum:	7. I.		8. I.		9. I.	
Versuchstag:	7.		8.		9.	
	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt	Menge	N Gehalt
Fleisch gr . . .	238.1	8.119	230.6	7.863	247.0	8.423
Weissbrod gr . .	297.7	5.591	313.6	5.890	300.9	5.651
Eier netto gr . .	173.2	3.793	162.5	3.559	157.9	3.458
Cacao gr	8.5	0.365	8.5	0.365	8.5	0.365
Rothwein cc . .	1000	0.182	900	0.164	900	0.164
Butter gr . . .	25.0	0.027	30.0	0.033	28.0	0.031
Zucker gr . . .	20		20		20	
Wasser cc . . .	1000		1000		1000	
Summa:		18.077		17.874		18.092
Antipyrin . . .	6.0	0.415				
Summa:		18.492		17.874		18.092

Ursprünglich war beabsichtigt, ausser den 200 cc Wasser, welche zur Zubereitung des Cacao [1]) verwendet wurden und den 1000 cc Rothwein kein weiteres Getränk zu nehmen, als aber am 3. Versuchstage die Harnmenge auf 1008 cc (mit einem specifischen Gewichte von 1029) sank und der Harn ein Sediment von Uraten zeigte, wurden weitere 800 cc Wasser pro die hinzugefügt.

Die Menge des im Harn ausgeschiedenen Stickstoffs wurde nach *Seegen-Schneider*, die des Koths nach *Will-Varrentrapp* bestimmt. Der Koth der verschiedenen Perioden wurde durch Kohle abgegrenzt, einzeln getrocknet und analysirt. Ueber die Ausscheidungsverhältnisse des Stickstoffs gibt folgende Tabelle Aufschluss:

II. Ausgaben:

Versuchstag	Datum	Harn: Menge in cc	spec. Gew.	feste Bestandtheile in 1000 cc	N Geh. p. die	N Geh. in gr	Koth: Menge trock. gr	N in gr	Gehalt p. die in gr	N ausgeschieden in Harn und Koth: p. die	tgl. Mittel d. einz. Per.	Ordination
4	4. I.	1680	1021	48.93	82.20	16.475	54.3	2.642	1.321	17.796	17.679	
5	5. I.	1710	1020	46.60	79.69	16.240			1.321	17.561		
6	6. I.	1700	1019	44.27	75.26	14.588	49.9	2.088	1.044	15.632	15.146	7.0 A.
7	7. I.	1540	1020	46.60	71.76	13 617			1.044	14.661		6.0 A.
8	8. I.	1610	1020	46.60	75.03	15.868	62.2	2.921	1.461	17.329	17.495	
9	9. I.	1770	1019	44.27	78.36	16.199			1.461	17.660		

Am 6. und 7. Versuchstage wurden 7.0 resp. 6.0 gr Antipyrin verabreicht; obwohl dieselben die Temperatur nur um wenige Zehntelgrade herabsetzten, war doch eine bedeutende Verminderung der Stickstoffausscheidung zu bemerken. Sie betrug gegen das Mittel der beiden vorhergehenden Tage (17.679 gr)

am 6. I. 2.047 gr = 11.59 %,
am 7. I. 3.018 gr = 17.06 %,
also durchschnittlich 2.533 gr = 14.33 %.

Die N ersparende Wirkung des Antipyrin zeigte sich also beim Gesunden geringer als beim Fiebernden, jedoch stärker als beim Reconvalescenten.

An den auf die Antipyringaben folgenden Tagen stieg die Menge des ausgeschiedenen Stickstoffs wieder zur Norm an, ohne dieselbe zu

[1]) Entöltes Cacaopulver v. Ph. Suchard, Neuchatel.
N betimmt nach *Will-Varrentrapp*.
0.441 gr Cacao = 0.01820 gr N; 1.0 Cacao = 0.04130 gr N
0.494 gr „ = 0.02205 gr N; 1.0 „ = 0.04463 gr N
also im Mittel 1.0 Cacao = 0.043 gr N = 4.3 %.

überschreiten, ein Beweis dafür, dass die Abnahme der N Ausscheidung eine Folge verminderten Zerfalls, nicht gestörter Ausscheidung war.

Ferner gibt dieser Versuch eine Bestätigung der auch durch die Resultate der Versuche I und II gestützten Ansicht, dass die Nachwirkung des am vorhergehenden Tage verabreichten Antipyrin, ähnlich dem Chinin, die Wirkung der neuen Gabe verstärkt.

Schliesslich habe ich noch über einen Versuch zu berichten, welchen Herr Dr. *Friedr. Müller* anstellte. Ist derselbe auch nicht streng beweisend, da sich die Versuchsperson nicht im Stickstoffgleichgewicht befindet, sondern eine stetig abfallende N Ausscheidung zeigt, so ist doch der Einfluss des Antipyrin nicht zu verkennen.

Versuch VI.

Hopf Ferdinand, 18 Jahre, Kegeljunge, trat am 24. VI. 84 wegen Angina fauc. diphtheritica ein, war am 28. VI. fieberfrei und reconvalescent.

Versuchsperson erhielt täglich:

460 cc Milch,
460 cc Bouillon,
2 Weissbrode,
1 Beefsteak (250 gr Fleisch, 10 gr Butter, 5 gr Salz),
4 Eier,
$^1/_2$ Liter Wasser,
$^1/_4$ Liter Rothwein,

eine Kost, die 14.5 gr N entspricht. [1])

Am 3. Tage nahm Versuchsperson Morgens um 6, 7 und 8 Uhr je 2 gr Antipyrin; dieselben erregten gegen 10 Uhr Uebelbefinden und Kopfweh, die Haut wurde feucht, Schweiss trat jedoch nicht auf; die Temperatur betrug 36.9. Nachmittags um 2, 3, 4 und 5 Uhr wurden je 1 gr Antipyrin verabreicht, welche gegen Abend heftige

[1]) Die Weissbrode zu je 70 gr und jedes Ei zu 42.3 gr (pag. 27) gerechnet, würde der Stickstoffgehalt der Nahrung nach den Analysen von pag. 22 betragen:

460 cc Milch . . .	2.305	gr N,
460 cc Bouillon . . .	0.261	„ „
140 gr Weissbrod . .	2.629	„ „
250 gr Fleisch . . .	5.525	„ „
10 gr Butter . . .	0.011	„ „
169.2 gr Eier . . .	3.705	„ „
250 cc Rothwein . .	0.046	„ „
	14.482	gr N.

Kopfschmerzen erzeugten und die Temperatur auf 36.1 herabsetzten. Am folgenden Versuchstage befand sich Versuchsperson wieder wohl.

Die Harnmengen und deren Stickstoffgehalt betrugen:

Datum:	1. VII.	2.	3.	4.	5.
Versuchstag:	1.	2.	3.*	4.	5.
Harnmenge cc .	1725	1460	995	1355	1152
gr N im Harn .		15.08	11.44	13.51	12.71

* 10 gr Antipyrin.

Die am 3. Tage verabreichte Gabe von 10 gr Antipyrin setzte also die N Ausscheidung von 13.43 gr (Mittel des 2., 4. u. 5. Tages) auf 11.44 gr, also um 1.99 gr = 14.81 % oder wenn man das Mittel des 2. und 4. Tages 14.3 gr (als die Menge, welche ohne Antipyrinverabreichung ausgeschieden worden wäre) in Betracht zieht, um 2.86 gr = 19.97 % herab.[1])

Ueberblicken wir die Ergebnisse dieser sechs Versuche, so ergiebt sich übereinstimmend Folgendes:

1. Antipyrin vermindert sowohl beim fiebernden, wie fieberlosen Organismus die Menge des in Harn und Koth ausgeschiedenen Stickstoffs.

2. Die Verminderung der N Ausscheidung ist im Verhältniss zur Gesammtmenge des ausgeschiedenen Stickstoffs am bedeutendsten beim Fiebernden, geringer beim Gesunden, noch kleiner beim Reconvalescenten.

3. Die Abnahme der in Harn und Koth erscheinenden Stickstoffmenge beruht nicht auf Behinderung der Ausscheidung, sondern auf Verminderung des Eiweisszerfalls, wie durch die Thatsache bewiesen wird, dass die Stickstoffausscheidung der auf die Antipyringaben folgenden Tage die Norm nie übersteigt.

Die antifebrile Wirkung eines Arzneimittels, als deren Theilerscheinung wir ausser der Temperaturherabsetzung die eben bewiesene Verminderung des Eiweissstoffwechsels zu betrachten haben, kann, wie aus den Erörterungen über das Wesen und die Ursachen

[1]) Dass Antipyrin auf den Stoffwechsel Einfluss ausübt, bestätigt auch die Angabe *Fibram*'s (Prager med. Wochschr. IX., Nr. 40, 42, 43, Schm. Jb. 204, p. 234), dass bei Tuberkulösen in der Zeit der Antipyrinverabreichung der Körpergewichtsverlust abnimmt, in einzelnen Fällen sogar einer Gewichtszunahme Platz macht, dass sich aber, sobald mit der Antipyrin-Medication ausgesetzt wird, der frühere Gewichtsverlust wieder einstellt.

des Fiebers hervorgeht, entweder darauf beruhen, dass es die Fiebererreger unschädlich macht, oder aber darauf, dass es nur den Organismus vor ihrer verderblichen Einwirkung schützt.

Um nun zu eruiren, ob dem Antipyrin eine specifische, die Krankheitsursache angreifende oder nur eine rein symptomatische Wirkung zuzuschreiben sei, habe ich den Einfluss dieses Mittels auf verschiedene pathogene und nicht pathogene Mikroorganismen geprüft.

I. Verhalten des Antipyrin gegen die Fäulniss des Hühner-Eiweisses.

Am 16. I. 1885 wurden 12 Reagensgläser mit je 20 cc destillirten Wassers und je 1 gr feingehackten Hühnereiweisses gefüllt; 2 derselben dienten als Controlegläser, die andern erhielten einen Zusatz von Antipyrin und zwar je 2 einen Zusatz von je 0.2 gr Antipyrin = 1 %, 2 von je 0.4 gr = 2 %, 2 von je 0.6 gr = 3 %, 2 je 0.8 gr = 4 %, 2 je 1 gr = 5 %.

Am 12. Versuchstage (28. I.) war die Flüssigkeit in den Controlegläsern milchig trüb, stark faul riechend und enthielt viele Flocken, welche sich bei mikroskopischer Betrachtung als Pilzcolonien zeigten. Die 1 % und 2 % Antipyrinlösung war ebenfalls getrübt.

Am 17. Tage trübte sich die 3 % Antipyrinlösung.

Als am 20. Tage der Versuch abgebrochen wurde, waren die Controlepräparate milchig trübe, leicht gebräunt, von penetrantem Geruche; sie zeigten viele Flocken (Pilzcolonien).

1 % Antipyrinlösung, stark getrübt, leicht gelblich, faulig riechend und Flocken enthaltend.

2 % Antipyrinlösung, trüb, von etwas schwächerm Geruche, enthält einige Flocken.

3 % Antipyrinlösung, trüb, wenige Flocken enthaltend, fast geruchlos.

4 % Antipyrinlösung, leicht getrübt, geruchlos.

5 % Antipyrinlösung, fast hell, schwacher Antipyringeruch, enthält trotzdem Unmengen von Mikroorganismen.

II. Wirkung des Antipyrin auf die ammoniakalische Gährung des Harns.

Am 9. II. 85 wurden 12 Reagensgläser (a—f, a,—f,) mit je 20 cc sauer reagirenden, zucker- nnd eiweissfreien Harns gefüllt;

a — f wurden mit Pfropfen von Carbolwatte versehen, a, — f, blieben offen.

a und a, dienten als Controlegläser,
b „ b, enthielten je 0.2 gr Antipyrin (1 % Antip.-Harnlösung)
c „ c, „ „ 0.4 „ „ 2 „ „
d „ d, „ „ 0.6 „ „ 3 „ „
e „ e, „ „ 0.8 „ „ 4 „ „
f „ f, „ „ 1.0 „ „ 5 „ „

Die Temperatur betrug ungefähr 22.5 °.

Nach 6 Tagen zeigten sich in den Controlegläsern a und a, Krystalle von phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia, starke Trübung am Boden des Reagensglases, einige Flocken im darüberstehenden Harn; die Reaction war alkalisch.

Nach 8 Tagen bildete sich an der Oberfläche ein stark irisirendes Häutchen und nach 10 Tagen eine starke milchige Trübung, welche von da an stetig zunahm.

Auch in den mit Antipyrin versetzten Präparaten zeigten sich, und zwar in derselben Reihenfolge, die gleichen Veränderungen; sie wurden jedoch, entsprechend dem Gehalt an Antipyrin etwas verlangsamt und gehemmt. Der Verschluss mit Carbolwatte hatte keinen wesentlichen Einfluss.

Der grössern Uebersichtlichkeit wegen führe ich die einzelnen Werthe in Tabellenform an:

In einer Antipyrinlösung von zeigten sich	0%	1%	2%	3%	4%	5%
			in Tagen			
Krystalle von phosphors. Ammoniak-Magnesia	6	6	7	10	13	16
Bodensatz, leichte flockige Trübung des Harns	6	6	7	13	15	19
deutlich alkalische Reaction	6	7	in c: 11 in c,: 10	in d: 15 in d,: 14	18	24
an d. Oberfläche ein irisirendes Häutchen	8	8	13	16	20	24

Selbst ein Zusatz von 5 % Antipyrin konnte also die alkalische Harngährung nur für eine Zeitdauer von 18 Tagen verhindern.

III. Hemmung der alkoholischen Gährung des Traubenzuckers durch Antipyrin.

Zu den Versuchen, welche den Einfluss des Antipyrin auf die alkoholische Gährung des Traubenzuckers klarlegen sollten, wurden je

15 cc 10 % Traubenzuckerlösung verwendet, welche im Eudiometer unter Quecksilberabschluss mit 0.2 gr ausgewaschener Hefe und der nöthigen, genau abgewogenen Antipyrinmenge versetzt wurden. Beim Abbrechen der Versuche wurde am Eudiometer das Volumen der ausgeschiedenen Gase abgelesen und dasjenige davon in Abzug gebracht, welches beim Schütteln mit einer genügenden Menge Kalilauge nicht absorbirt worden war.

Bei Versuchsreihe A wurde gewöhnliche Bierhefe, bei B Kunsthefe (Presshefe) angewendet.

A. 15 cc 10 % Traubenzuckerlösung und 0.2 gr Hefe entwickelten bei Zusatz von in Stunden cc CO_2

2 % Antipyrin	25	4.2
2.6 „ „	25	0.1
3 „ „	25	—
5 „ „	25	—

Controleversuch: 8.3 cc 10 % Traubenzuckerlösung und 0.2 gr Hefe entwickelten in 25 Stunden 8 cc CO_2.

B. 15 cc Traubenzuckerlösung und 0.2 gr Kunsthefe entwickelten bei Zusatz von in Stunden cc CO_2

4 % Antipyrin	24	17.3
4.5 „ „	24	6.4
5 „ „	21	0.4
	25	0.8
	49	0.9
5.33 „ „	24	0.4
5.87 „ a) „	24	0.1
b)	65	0.05 (CO_2?)
5.93 „ a) „	70	—
b)	95	—
6 „ a) „	24	—
b)	65	—

Controleversuche: 15 cc Traubenzuckerlösung und 0.2 gr Kunsthefe ergaben in Stunden cc CO_2

a)	5½	8.1
	20	31.4
b)	21	ungefähr 32
c)	24	über 40.

15 cc 5 % Antipyrinlösung und 0.2 gr Kunsthefe und 15 cc destillirtes Wasser und 0.2 gr Kunsthefe zeigten nach 24 Stunden keine Spur von Gährung.

Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, wird die alkoholische Gährung des Traubenzuckers durch einen Zusatz von 5.87 % Antipyrin noch nicht mit Sicherheit vollständig unterdrückt, die Grenze liegt diesem Werthe jedoch sehr nahe, da 2 Versuche mit einem Zusatze von 5.93 % angestellt, selbst in 95 Stunden keine Spur von Kohlensäure-Entwickelung zeigten.

IV. Einwirkung des Antipyrin auf Reinculturen von Spaltpilzen.

In einer ersten Versuchsreihe sollte festgestellt werden, welcher procentische Antipyringehalt des Nährbodens genügt, um das Wachsthum verschiedener Pilze zu hindern, eine zweite sollte bestimmen, welche Concentration und Zeitdauer der Einwirkung des Antipyrins nöthig ist, um eine in üppigem Wachsthum begriffene Reincultur zu tödten, d. h. fortpflanzungsunfähig zu machen.

Die diesbezüglichen Versuche wurden an Reinculturen angestellt, da, wie *Koch*[1]) nachwies, nur ein solches Verfahren ein bestimmtes Urtheil über die antizymotische Wirksamkeit eines Desinficiens gestattet; auch bezüglich der Zubereitung der Nährmedien, sowie des Sterilisirungsverfahrens wurden die Vorschriften *Koch*'s befolgt.

Als Versuchsobjecte dienten:

1. Pneumoniecoccen (*Friedländer*)[2]),
2. Staphylococcus cereus (*Passet*),
3. Mikroorganismus der Geflügeldiphtherie,
4. ein aus Eiter isolirter Coccus, welcher die Gelatine nicht verflüssigte, starke grüne Fluorescenzerscheinungen und einen penetranten, Propylamin ähnlichen Geruch zeigte.

[1]) *Koch*, Mittheilungen aus dem Reichs-Gesundheits-Amt, I., p. 237.

[2]) Das Material zur ersten Impfung der Diphtheriecoccen verdanken wir Herrn Privatdocent Dr. *Seifert*, das zu derjenigen der Staphylococcen und Milzbrandbacillen Herrn Dr. *Hoffa* (I. Assistent der hiesigen chirurg. Klinik), das der Pneumoniecoccen entnahm ich durch die gütige Vermittelung desselben Herrn einer Reincultur *Friedländer*'s.

5. Ein aus faulem Blute isolirtes Bacterium, welches die Gelatine verflüssigte; seine Cultur zeigte fauligen Geruch und in den obern Schichten der Gelatine grünliche Fluorescenz. [1])

Ferner hat Herr Dr. *F. Müller* noch Versuche angestellt mit

6. Staphylococcus pyogenes aureus (*Rosenbach*), dem Pilz der acuten Osteomyelitis,
7. Milzbrandbacillus.

Für Versuchsreihe I wurden Reagensgläser mit je 5 cc verflüssigter *Koch*'scher Nährgelatine unter Benützung eines und desselben *Limousin*'schen Tropfenzählers (24 Tropfen 20 % Antipyrinlösung pro cc) mit verschiedenen Mengen Antipyrin versetzt. Der Gehalt der Gelatine an Antipyrin stieg bei je 2 Reagensgläsern um $^1/_{24}$ cc = ca. 0.14 %. Die Impfung geschah, nachdem die Gläser nochmals sterilisirt waren.

Eine deutliche Verlangsamung des Wachsthums machte sich geltend für

Pneumoniecoccen bei einem Antipyringehalt von ca.		0.6 %
Staphylococcus cereus bei	„	0.9 „
Staphylococcus aureus bei	„	0.9 „
Diphtheriecoccen bei	„	1.2 „
den Coccus aus dem Eiter	„	1.8 „
das Bacterium aus dem Blute	„	2.0 „
Milzbrandbacillen bei	„	0.9 „

Die höchste Concentration, bei welcher noch Wachsthum stattfand, betrug für

Pneumoniecoccen	0.952 %
Staphylococcus cereus . . .	1.818 „
Staphylococcus pyogenes aureus	1.818 „
Diphtheriecoccen	1.818 „
den Coccus aus dem Eiter . .	2.222 „
das Bacterium aus dem Blute .	2.609 „
Milzbrandbacillen	1.818 „

[1]) Aus den verflüssigten Culturen von 4. und 5. liess sich durch Ausschütteln mit absolutem Alkohol und wiederholtes Filtriren der fluorescirende Farbstoff isoliren; derselbe ist im durchfallenden Lichte grünlichgelb, im auffallenden bläulichgrün und wird durch Zusatz von Salpetersäure entfärbt.

Die geringste Antipyrinmenge, welche vollständige Wachsthumshemmung herbeiführte, war für

Pneumoniecoccen	1.102 %
Staphylococcus cereus . . .	1.25 „
Staphylococcus pyogenes aureus	2.609 „
Diphtheriecoccen	1.955 „
den Coccus aus dem Eiter . .	2.353 „
das Bacterium aus dem Blute .	2.857 „
Milzbrandbacillen	2.609 „

Die zweite Versuchsreihe sollte feststellen, welche Concentration und Zeitdauer der Einwirkung nöthig war, um bereits üppig entwickelte Culturen zu tödten, d. h. fortpflanzungsunfähig zu machen.

Zu diesem Zwecke wurden von Staphylococcus cereus und den aus dem Eiter und dem Blute isolirten Mikroorganismen Reinkulturen in je 10 cc *Koch*'scher Nährbouillon angelegt. Nach 3 Tagen, als dieselben starkes Wachsthum zeigten, wurden sie mit je 10 cc 20 %, 10 % und 6 % keimfreier Antipyrinlösung versetzt, so dass der Antipyringehalt der Nährflüssigkeit 10, resp. 5 und 3 % betrug. Ein Controleversuch (Zusatz von 10 cc sterilisirtem destillirtem Wasser) zeigte, dass durch eine derartige Verdünnung der Nährbouillon Abtödtung nicht bewirkt wird. In Zwischenräumen von einigen Stunden wurde von den mit Antipyrin versetzten Bouillonculturen auf Nährgelatine abgeimpft. Hierbei zeigte sich, dass eine 3 % Antipyrinbouillon nicht im Stande war, selbst in 100 Stunden, die Culturen zu tödten.

In 5 % Antipyrinbouillon waren noch fortpflanzungsfähig

Staphylococcus cereus nach	65 Stunden,
die aus dem Eiter isolirten Coccen nach .	30 „
die aus dem Blute isolirten Bacterien nach	95 „

Die Abtödtung erfolgte bei

Staphylococcus cereus nach 90 Stunden,
den Coccen aus dem Eiter nach 40 Stunden.

Auf die aus dem Blute isolirten Bacterien hatte 5 % Antipyrinlösung auch nach 120 Stunden noch keinen tödtenden Einfluss ausgeübt.

Die 10 % Antipyrinlösung tödtete die Culturen von Staphylococcus cereus in 12 Stunden,

Coccen aus dem Eiter in 12 Stunden,
Bacterien aus dem Blute in 24 Stunden.

Aus allen diesen Versuchen geht hervor, dass die antizymotische Kraft des Antipyrin sehr gering ist, dass sie jedenfalls nicht ausreicht, *Demuth*'s [1]) Ansicht zu bestätigen, nach welcher Antipyrin einen specifischen Einfluss auf die Krankheitserreger ausübt, und, wenn auch nicht allein, so doch zum grössten Theile durch Tödtung der pathogenen Mikroorganismen wirkt. [2])

Doch nicht allein für das Antipyrin, sondern auch für die andern antifebrilen Mittel nimmt *Demuth* (wie auch *Binz*, *Rossbach*, *Bouchard*, *Warfwinge* u. A.) eine direct antizymotische Wirkung in Anspruch; er beruft sich, wie jene Autoren auf die Erfahrung, dass Chinin das Wechselfieber, Natron salicylicum den acuten Gelenkrheumatismus heile, ferner auf den Ausspruch von *Binz* [3]), dass sämmtliche bewährte und moderne Fiebermittel Antizymotica seien.

Allerdings ist es ja Thatsache, dass die meisten Antifebrilia zugleich Antizymotica sind, dass viele Antizymotica auch das Fieber herabzusetzen vermögen. Wenn nun aber die antifebrile Eigenschaft dieser Mittel auf ihrer antizymotischen Wirksamkeit beruhte oder, mit anderen Worten, wenn sie allein dadurch fieberherabsetzend wirken, dass sie die pathogenen Mikroorganismen im Blute beeinflussen, so muss angenommen werden, dass zwischen der antizymotischen und der antifebrilen Wirksamkeit der einzelnen Arzneimittel ein gewisser Parallelismus besteht, d. h. dass sich das stärkste fieberwidrige Mittel zugleich als stärkstes Antisepticum für die der betreffenden Krankheit zu Grunde liegenden Mikroorganismen erweist und umgekehrt; dies ist jedoch keineswegs der Fall, wie eine Vergleichung der auf experimentellem Wege gefundenen Resultate mit den klinischen Erfolgen lehrt.

---

[1]) *Demuth*, Antipyrin als Antipyreticum, Bayr. ärztl. Intelligenzbl. 1884, Nr. 50 und 51.

[2]) In der That leugnen fast alle klinischen Berichte, welche diesbezügliche Mittheilungen enthalten, eine specifische Wirkung des Antipyrin auf die Krankheitsursache, fast alle bezeichnen es nur als Symptomaticum. (*Ernst*, Cbl. f. kl. Med. 1884, Nr. 33; *v. Jaksch*, *Stintzing*, *Thomas* auf dem 4. Congress f. inn. Med.; *Alexander*, Bresl. ärztl. Zschr. 1884, Nr. 14. *Pusinelli*, D. m. Wschr 1885, Nr. 10 u. 11, berichtet, dass Antipyrin bei Intermittens gegeben, die Anfälle nicht coupirt, sondern nur den Gipfel der Temperaturcurve herabdrückt, also ein Symptom des Fiebers mildert. *Immermann* dagegen glaubt das Antipyrin als Specificum gegen Gelenkrheumatismus ansehen zu dürfen. (4. Congr. f. inn. Med.)

[3]) *Binz*, Verh. d. 2. Congr. f. inn. Med., p. 246.

Betrachten wir die verschiedenen experimentellen Untersuchungen über die antizymotische Kraft der einzelnen Fiebermittel und die vergeblichen Versuche, durch „innere Desinfection" acute Infectionskrankheiten zu heilen oder das Fieber derselben herabzudrücken, so dürften doch wohl Zweifel der Ansicht gegenüber gerechtfertigt sein, dass die Entfieberung allein oder doch zum grössten Theile eine Folge ihrer Einwirkung auf die pathogenen Mikroorganismen sei. Als Ausnahmen wären dann die Wirkung des Natr. salicyl. auf die allerdings noch unbekannten Krankheitserreger des acuten Gelenkrheumatismus und die des Chinin auf den bacillus malariae anzusehen, für welch letztere auch die Untersuchungen von *Ziehl*[1]) zu sprechen scheinen.

Für die andern Fälle jedoch reicht die antizymotische Kraft der verschiedensten Fiebermittel wohl kaum zur Erklärung ihrer Wirkung aus, denn Concentrationen, wie sie zur Tödtung resp. Abschwächung der verschiedenen Pilze nöthig wären, sind im menschlichen Körper nicht gut denkbar.

Beziehen sich nun auch die diesbezüglichen Untersuchungen nicht ausschliesslich auf pathogene Pilze, so sind sie doch geeignet zur Vergleichung der antiseptischen Wirkung der einzelnen Fiebermittel. Die oft erheblich von einander abweichenden Resultate der einzelnen Experimentatoren lassen sich aus der Verschiedenheit der Versuchsbedingungen erklären. So zeigten *Haberkorn*[2]) und *Kuehn*[3]), dass die Widerstandsfähigkeit der Pilze nicht allein von ihrer Abstammung, sondern auch von der Wahl des Nährmediums abhängig sei, und *Koch*[4]) bewies, dass es unstatthaft sei, Versuche über die antizymotische Wirksamkeit eines Arzneimittels mit Gemischen von Pilzen anzustellen, wie es die meisten Autoren gethan (Mikroorganismen aus dem Tabaksinfus, *Bucholtz*, Harnbacterien, *Haberkorn* etc.). Eine derartige Versuchsanordnung könne wegen der ungleichen Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Pilzarten, ja selbst der einzelnen Entwicklungsstufen desselben Pilzes absolut nicht zu übereinstimmenden Resultaten führen.

---

[1]) *Ziehl*, Einige Beobachtungen über den bacillus malariae. D. med.Wschr. 1882. p. 647.

[2]) *Haberkorn*, Verhalten der Harnbacterien gegen einige Antiseptica, Inaug.-Diss. Dorpat 1879.

[3]) *Kuehn*, Ein Beitrag zur Biologie der Bacterien, Inaug.-Diss. Dorpat 1879.

[4]) *Koch, R.*, Mittheilungen aus dem Reichs-Gesundheitsamt. I., p. 234—282.

Untersuchungen über die antizymotische Wirkung des Chinin, auf welche zuerst *Binz*[1]) und sein Schüler *Herbst*[2]) aufmerksam machten, wurden unter den verschiedensten Bedingungen angestellt.

Nach *L. Bucholtz*[3]), welcher unter Anwendung der von ihm modificirten *Pasteur*'schen Nährflüssigkeit den Einfluss der verschiedensten Antiseptica auf die Mikroorganismen des Tabaksinfuses prüfte, ist erst ein Zusatz von 0.5 % Chin. hydrochlor. zur Nährflüssigkeit im Stande, die Entwicklung der Pilze aufzuhalten; ungefähr den gleichen Werth fanden *Marcus* und *Pinet*[4]), welche mit Fäulnissbacterien in *Bucholtz*'scher Nährflüssigkeit experimentirten. Chin. hydrochloric. hinderte die Entwicklung der Bacterien bei einem Zusatz von 0.45 %, tödtete bereits entwickelte „ „ „ „ „ 4.5 %.

An pathogenen Mikroorganismen prüften die antizymotische Wirkung des Chinin *Moczutkowski*[5]) und *Koch*[6]).

Nach ersterem werden Recurrensspirochaeten im Blute durch Chininzusatz von 1:500 (0.2 %) getödtet. Nach *Koch*[6]) wird durch Chinin das Wachsthum von Culturen des Milzbrandbacillus bei einer Concentration von 1:830 (0.12 %) verlangsamt, bei 1:625 (0.16 %) aufgehoben. Resistenter erwiesen sich die Milzbrandsporen; sie werden durch eintägige Einwirkung einer 2 %o Chininlösung in ihrer Fortpflanzungsfähigkeit etwas geschädigt, durch eine 1 % Chininlösung in 10 Tagen getödtet.

Günstiger noch gestalten sich die Verhältnisse für die Salicylsäure. *Dougall*[7]) und *Crace-Calvert*[8]) schreiben derselben schon in

---

[1]) *Binz*, Wesen der Chininwirkung. Berlin 1868.

Chinin mur. tödtet die Paramecien und Colpoden der Heuaufgüsse in einer Concentration von 0.125 % sofort,
bei 0.05 „ in einigen Minuten,
bei 0.005 „ in einigen Stunden.

[2]) *Herbst*, Beiträge zur Kenntniss der antiseptischen Eigenschaft des Chinin, Inaug.-Diss. Bonn.

[3]) *Bucholtz, Leonid*, Antiseptica und Bacterien. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. IV., p. 1—81.

[4]) *Marcus* u. *Pinet*, Action de quelques substances sur les bactéries de la putréfaction. Maly, Jahrber. f. Thierchem. XII., p. 515.

[5]) *Moczutkowski*, D. Arch. f. kl. Medic. 24, Heft 1 u. 2.

[6]) *Koch*, Mittheilungen aus dem Reichs-Gesundheitsamt. I., p. 234—282.

[7]) *Krajewski*, Wirkung der gebräuchlichsten Antiseptica auf einige Contagien. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XIV., p. 139.

[8]) *Crace-Calvert*, cit. ibid.

0.1 % Lösung antiseptische Eigenschaften zu und auch *Miquel*[1]) gibt an, dass 1 gr Salicylsäure in einem Liter Nährbouillon die Entwicklung von Fäulnissbacterien zu unterdrücken im Stande sei; die Mikroorganismen des Tabakinfuses werden durch Salicylsäure in einer Verdünnung von 1 : 666 (0.15 %) getödtet (*Bucholtz*[2]). Nach *Marcus* und *Pinet*[3]) hindert sie in einer Concentration von 0.13 % die Entwicklung von Fäulnissbacterien und tödtet bereits entwickelte Culturen derselben bei 0.26 %. Während nun die Salicylsäure selbst in 5 % alkoholischer Lösung auf Milzbrandsporen keinen Einfluss auszuüben vermag, zeigen sich die Milzbrandbacillen so empfindlich gegen dieselbe, dass ihr Wachsthum durch einen Zusatz von 1 : 3300 (0.03 %) verlangsamt, durch 0.06 % (1 : 1500) aufgehoben wird (*Koch*[4]).

Viel geringer ist die antiseptische Kraft des salicylsauren Natron, welches in der Therapie allgemein statt der freien Säure verwendet wird, ja *Nothnagel* und *Rossbach*[5]) sprechen ihm sogar jegliche antizymotische Wirksamkeit ab. *Binz* dagegen behauptet, dass es in 1% Lösung pilztödtend wirke, eine Angabe, welche ihre Bestätigung in den Untersuchungen *Miquel's*[6]) findet, nach welchen 10 gr Natr. salicyl. im Stande sind, ein Liter Nährbouillon vor der Entwicklung von Fäulnissbacterien zu schützen. *Marcus* und *Pinet*[7]), wie auch *Bucholtz*[8]), nehmen sogar für Natr. sal. eine stärkere antizymotische Wirkung in Anspruch wie für Chinin.

---

[1]) *Miquel*, Recherches sur les substances antiseptiques. Cbl. f. Chir. 1885. Nr. 14.

[2]) *Bucholtz*, l. c.

[3]) *Marcus* und *Pinet*, l. c.

[4]) *Koch*, l. c.

[5]) *Nothnagel* und *Rossbach*, Handbuch der Arzneimittellehre, p. 478. *N.* u. *R.* stützen ihre Ansicht auf die Versuche *Feser's* und *Friedberger's*, sowie *Zimmermann's*, und auf die Thatsache, dass *Salkowski* in Fleischflüssigkeit die fäulniss- und gährungshemmenden Eigenschaften der Salicylsäure vermisste. Sie nehmen an, dass der reiche Gehalt an Alkali-Phosphaten und Carbonaten Anlass zur Bildung salicylsaurer Salze gab, denen die antiseptische Wirksamkeit fehlt. Desshalb schlagen sie auch, wie von *Meyer* und *Kolbe*, vor, um solche Flüssigkeiten durch Salicylsäure zu desinficiren, entweder die Säure in solcher Menge zuzusetzen, dass neben gebundener, freie Säure zurückbleibt, oder durch stärkere Säuren oder saure Salze die Bindung der Salicylsäure zu verhindern.

[6]) *Miquel*, l. c.

[7]) *Marcus* u. *Pinet*, l. c.

[8]) *Bucholtz*, l. c.

So geben *Marcus* und *Pinet* an, dass ein Zusatz von 0.4 % zum Nährmedium die Entwicklung von Fäulnissbacterien hindere, dass 2% bereits entwickelte Bacterien tödte, und *Bucholtz* fand, dass das Wachsthum der Mikroorganismen aus dem Tabaksinfuse durch Zusatz von 1 Natr. salicyl. auf 250 Nährlösung (0.4 %) unterdrückt wird.

Von Antisepticis im engern Sinne, welche als Antifebrilia angewendet werden, sei es gestattet, die Carbolsäure anzuführen. Dieselbe, von *Hebra* und *Lichtheim* als Fiebermittel empfohlen, bald aber wegen der Gefahren einer Intoxication verlassen, wird noch in neuester Zeit von *Bouchard*[1]) und *Warfwinge*[2]) als abortivum bei Typhus abdominalis angewendet.

Carbolsäure vermag nach *Dougall*[3]) und *Crace-Calvert*[4]) in Lösungen von 1 : 750 (0.133 %) Bacterienentwicklung zu hindern, während hierzu nach den Untersuchungen von *Miquel*[5]) ein Zusatz von 0.3 % nöthig ist; Luftkeime werden durch 0.2 procentige Lösungen in ihrem Wachsthume gehemmt, durch 0.25 procentige getödtet (*Koch*[6], *Jalan de la Croix*[7]). Schwächer ist ihre Wirkung Pilzen gegenüber, die in *Bucholtz*'scher Lösung gezüchtet sind; Mikroorganismen aus Tabaksinfus zeigen bei Zusatz von 0.5 % zur Nährflüssigkeit Verlangsamung des Wachsthums, ihr Absterben wird erst durch 4 % Carbolsäure herbeigeführt (*Bucholtz*); ungefähr derselben Concentration (0.5 resp. 4.5%) bedürfen Fäulnissbacterien (*Marcus* und *Pinet*).

Die umfangreichsten und exactesten Untersuchungen über die antiseptische Wirkung der Carbolsäure sind die von *Koch* am Milzbrandcontagium angestellten. Sie ergeben, dass die Bacillen in 1 % Carbollösung in 2 Minuten absterben, dass ihr Wachsthum bei Zusatz von 1 : 1250 (0.08 %) verlangsamt, bei 1 : 850 (0.114 %) aufgehoben wird; eine grössere Resistenz zeigen die Milzbrandsporen; dieselben

---

[1]) *Bouchard*, Traitement antiseptique des maladies infectieuses aigues Mémoire présenté au Congrès méd. de Copenhague; Revue de Medécine, 1884, p. 841.

[2]) *Warfwinge*, Verhandlungen des international. medic. Congresses zu Kopenhagen. Section für innere Medicin.

[3]) *Dougall*, The medical Times and Gazette, 1872, April 27., p. 485.

[4]) *Crace-Calvert*, Ibid., 1872, Oct. 19., p. 443.

[5]) *Miquel*, l. c.

[6]) *Koch*, l. c.

[7]) *Jalan de la Croix*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XIII., p. 175—255. Maly Th. B, XI., p. 477.

werden durch	3%	4%	5% Lösung
in ihrer Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigt in	3	2	1 Tagen
getödtet in	7	3	2 „

Nachdem es nun feststand, dass den älteren temperatur-herabsetzenden Mitteln antiseptische Eigenschaften zukommen, unternahm es Herr Dr. *Friedrich Müller*, Untersuchungen über die desinficirende Kraft einiger neuerer Antifebrilia anzustellen, über deren Resultate ich mit gütiger Erlaubniss des Verfassers hier berichte.

Diese Versuche, zusammen mit den von mir am Antipyrin gewonnenen Resultaten, sollten erlauben, die Grösse der antizymotischen Wirkung aller dieser Mittel unter einander zu vergleichen, und so zu eruiren, ob Beziehungen zwischen dieser und ihrer antipyretischen Wirksamkeit beständen.

Da nun aber, wie oben (pag. 43) gezeigt wurde, ein Vergleich solcher Versuchsergebnisse untereinander nur dann erlaubt ist, wenn überall genau die gleichen Versuchsbedingungen eingehalten werden, so erschien es geboten, auch Chinin und Salicylsäure in den Bereich der Untersuchungen zu ziehen.

Die Versuchsanordnung ist die auf Seite 39 u. 41 angegebene.

A. Einfluss auf die alkohol. Gährung des Traubenzuckers.

I. 15 cc 10% Traubenzuckerlösung und 0.2 gr gewöhnliche Bierhefe

ergaben bei Zusatz von %	Chinin		Salicylsäure		Hydrochinon	Kairin			
	0.3	0.4	0.05	0.15	1.0	0.91	1.2	2.0	2.5
in 24 h CO_2 cc	0.9	0	12.5	0	0.1	3.3	1.5	0.2	0

II. 15 cc 10% Traubenzuckerlösung und 0.2 gr Kunsthefe (Presshefe) ergaben in 24 Stunden bei einem Zusatze von

Chinin %	CO_2 cc	Salicyl-säure %	CO_2 cc	Hydro-chinon %	CO_2 cc	Kairin %	CO_2 cc	Thallin sulf. %	CO_2 cc
0.05	5.1	0.03	0.5	1.0	4.0	4.0	6.0	0.5	30.0
0.1	2.0	0.05	0	1.2	0.3	5.0	0.3	2.0	19.2
0.25	0.4	0.075	0	1.5	0	6.0	0.6	6.0	14.1
0.5	0	0.15	0	2.0	0	6.5	0.8	7.0	14.4
1.5	0	0.3	0	3.0	0	6.7	0.1	10.0	6.1
2.0	0			5.0	0	6.9	0	12.0	2.9
2.5	0					7.0	0	15.0	1.7
5.0	0					8.0	0	18.0	0.2
								20.0	0

Wenn wir nur Versuchsreihe II in Betracht ziehen, so ergibt sich, dass die alkoholische Gährung des Traubenzuckers unterdrückt wird durch: Salicylsäure Chin. mur. Hydrochinon Kairin Thallin. sulf. bei %: 0.05 0.5 1.5 6.9 20

Die geringe gährungshemmende Wirkung des Thallin ist um so auffallender, als sich dieses Mittel gegen Spaltpilze in viel höherem Grade giftig erwiesen hat.

B. Versuche an Spaltpilzen.[1])

Das Wachsthum von	Pneum. cocc.	Staph. cer.	Staph. aur.	Diphtherie-cocc.	Milzbr. bac.	Eiter-cocc.	Fäulnissbac.
I. Chinin muriat. %.							
war bei einem Gehalt der Gelatine von:							
verlangsamt . . .	0.09		0.09	0.09		0.23	0.23
eben noch z. constat.	0.23	0.23	0.23?	0.32	0.23	0.5	0.5
aufgehoben . . .	0.5	0.5	0.32	0.5	0.5	1.0	1.0
II. Salicylsäure %.							
verlangsamt . . .	0.027	0.027	0.027	0.027		0.027	0.15
eben noch z. constat.	0.15	0.15	0.10	0.15	0.15	0.15	
aufgehoben . . .	0.3	0.3	0.15		0.3	0.3	0.3
III. Hydrochinon %.							
verlangsamt . . .	0.175				0.175		0.175
eben noch z. constat.	0.26	0.175	0.175		0.26	0.175	0.26
aufgehoben . . .	0.5	0.26	0.26		0.5	0.5	0.5
IV. Thallin. sulf. %.							
eben noch z. constat.	0.5	1.0?		1.0		1.0	2.0
aufgehoben . . .	1.0	2.0		2.0		2.0	3.0

Der im Vergleich zu den Resultaten anderer Autoren hohe Procentgehalt der Gelatine an Chinin und Salicylsäure, der nöthig war, um das Wachsthum der Mikroorganismen zu unterdrücken, mag darin seine Erklärung finden, dass die Gelatine stets schwach alkalisch war, und dass somit aus dem salzsauren Chinin theilweise vielleicht freies Alkaloid, aus der Salicylsäure salicylsaures Natron gebildet wurde.

Da sich bei Zusatz von Kairin, in geringerem Grade auch von Thallin, zur Nährgelatine Niederschläge bildeten und das Kairin bald

[1]) Ueber den Ursprung derselben cf. p. 39.

wieder auskrystallisirte, so sind die Versuche an Thallin nur soweit aufgeführt, als sie als gelungen anzusehen waren, die mit Kairin ganz fortgelassen worden. Auf die Grösse der antiseptischen Wirkung dieser beiden Mittel lässt sich jedoch aus der folgenden Versuchsreihe schliessen, welche Concentration und Zeitdauer angibt, die nöthig war, um bereits üppig entwickelte Culturen zu tödten, und bei welcher sich die erwähnten Störungen nicht geltend machten.

Es waren in Nährbouillon mit		Pneumoniecoccen		Staphylococc. aureus		Milzbrandbacillen		Fäulnissbacterien	
		noch fortpflanzungsfähig	getödtet	noch fortpflanzungsfähig	getödtet	noch fortpflanzungsfähig	getödtet	noch fortpflanzungsfähig	getödtet
		nach Stunden							
Chinin . .	2.5 %	—	3	—	3	—	3	—	3
Hydrochinon	2.5 „	—	3	—	3	—	3	—	3
	1.66 „	3	18	3	36	18	36	98	—
	0.5 „	98	—	98	—	98	—	98	—
Kairin . .	2.5 „	3	24	3	24	3	24	36	74
	1.66 „	50	74	18	36	74	98	98	—
	0.8 „	74	98	98	—	98	—	98	—
Thallin . .	5.0 „	—	12	—	12	—	12	—	12
	2.5 „	12	36	18	24	12	36	24	48
	1.66 „	12	36	18	36	36	50	—	—
	1.0 „	50	74	74	—	74	—	—	—

Es ergibt sich demnach, dass die Salicylsäure die stärkste desinficirende Wirkung auf die in Rede stehenden Mikroorganismen ausübte, nächst derselben wirkten am intensivsten Hydrochinon und Chinin, während die besten antifebrilen Mittel, Thallin und Antipyrin, erst in viel höherer Concentration das Wachsthum derselben zu hindern und die entwickelten zu tödten vermochten.

Betrachten wir nun diese auf experimentellem Wege für die antizymotische Wirksamkeit der verschiedenen Fiebermittel gefundenen Werthe, so wird es wohl klar werden, dass eine Concentration, wie sie zur Abtödtung der pathogenen Mikroorganismen

nöthig wäre, schwerlich im Körper zu erreichen ist. Dass die bisher bekannten Fiebermittel, ja selbst die stärksten Antiseptica, wie Sublimat, nicht im Stande sind, abortirend, d. h. die Krankheitserreger im Organismus tödtend, zu wirken, das beweisen wohl die vergeblichen klinischen Versuche, welche mit den verschiedensten Mitteln angestellt wurden. [1])

Ist es nun, wie aus den diesbezüglichen Untersuchungen hervorgeht, auch nicht möglich, mit Hilfe der bis jetzt bekannten Antiseptica und Antifebrilia die pathogenen Pilze im Organismus zu vernichten und dadurch die Krankheit zu unterdrücken, so wäre doch die Möglichkeit vorhanden, dass die momentane Herabsetzung des Fiebers eine Folge vorübergehender Schwächung derselben sei; doch auch hierzu reicht wohl die antiseptische Wirksamkeit der meisten Antifebrilia nicht aus.

Betrachten wir uns zum Beispiel in dieser Hinsicht die antizymotische Wirksamkeit des Antipyrin.

Von den untersuchten Pilzen zeigten sich gegen Antipyrin am empfindlichsten *Friedländer*'s Coccen der croupösen Pneumonie. Ihre Entwicklung wird durch Zusatz von 0.6 % Antipyrin zum Nährmedium verlangsamt, durch 1.102 % aufgehoben. [2]) Wenn nun bei Pneumonie die entfiebernde Wirkung des Antipyrin auf directer, auch nur vorübergehender Schädigung der pathogenen Mikroorganismen im Blute beruhen würde, so wären, die Blutmenge eines Patienten zu 5000 Gramm angenommen, 30 gr Antipyrin nothwendig, um Entfieberung herbeizuführen.

Dem gegenüber zeigen die klinischen Berichte, dass das Fieber der Pneumonie durch viel geringere Dosen Antipyrin herabgesetzt wird.

---

[1]) *Fraentzel*, Verhandlungen des 2. Congresses f. inn. Medic., p. 46. Versuche, durch Inhalation von Naphthalin, Kreosot, Phenol, Quecksilber u. s. w., die Lungentuberculose abortiv zu behandeln.

Hiller, Ibid. p. 57. Abortivbehandlung der Lungentuberculose durch innerl. Darreichung, Inhalation, parenchymatöse Injection und subcutane Injection der verschiedensten Antiseptica.

Schott, Ibid. p 71. Abortivbehandlung der Lungentuberculose mit Chinin, Salicylsäure, schwefliger Säure.

Hoffmann, Versuche, Infectionskrankheiten durch Chininfusion zu coupiren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XVII., p. 363—369.

Moczutkowsky, D. Arch. f. kl. Med., 24, Heft 1 u. 2.

[2]) cf. p. 40 u. 41.

Ein weiteres Argument gegen die Annahme, dass der Effect der Fiebermittel die Folge ihrer antiseptischen Wirkung sei, liefert die Thatsache, dass zwischen ihrer antiseptischen und antifebrilen Kraft keinerlei Parallelismus besteht.

So vermag z. B. das Thallin, von dem einige Decigramme hinreichen, um die Fiebertemperatur tief herabzudrücken, in viel geringerem Grade das Wachsthum der Mikroorganismen zu beeinflussen oder die bereits entwickelten zu tödten als die Salicylsäure, von der ebensoviele Gramme zur Entfieberung erforderlich sind; so sehen wir, dass einem schwachen antifebrilen Mittel, wie dem Hydrochinon, viel stärker desinficirende Wirkungen zukommen als dem kräftig wirkenden Antipyrin und Kairin.

Schliesslich sehen wir, dass die verschiedenen Mikroorganismen durch das gleiche Mittel in ungleichem Maasse beeinflusst werden, während ein und dasselbe Antifebrile auf die von den verschiedensten Krankheitsursachen herrührenden Fieberzustande meist in ziemlich der gleichen Weise einwirkt.

Wir können demnach die durch die erwähnten antifebrilen Mittel bewirkte Entfieberung nicht als alleinige Folge ihrer Einwirkung auf die pathogenen Mikroorganismen ansehen, wir müssen vielmehr annehmen, dass es noch andere Momente gibt, deren Beeinflussung ihre temperaturherabsetzende Wirkung bedingt.

So zeigten *Binz* [1]) und *Kerner* [2]), dass Chinin die Oxydationsfähigkeit des Blutes und frischer Pflanzensäfte vermindere. Aus *Kerner*'s Versuchen geht hervor, dass ein Zusatz von 0.2 % Chininum hydrochloricum zu frisch bereitetem Kartoffelauszug die Ozonreaction mit Tinct. Guajaci verhindere; es entsteht zwar anfänglich eine leicht blaue Emulsion, dieselbe verblasst aber innerhalb einer Stunde, während das Controlepräparat mehrere Stunden deutlich blaue Färbung zeigt und erst in 24 Stunden verblasst ist.

Aehnliche Versuche stellte ich bezüglich der Wirkung des Antipyrin an; zum Vergleiche wiederholte ich die Versuche mit Chinin und fügte solche mit Hydrochinon, Phenol und Kairin bei.

Um einen genauern Einblick in diese Versuche zu ermöglichen, erlaube ich mir die wichtigsten, allerdings gekürzten, Versuchsprotokolle hier anzuführen.

---

[1]) *Binz*, Virchow's Archiv, 46, p. 145—156.

[2]) *Kerner*, Beiträge zur Kenntniss der Chininresorption. Pflüger's Archiv, III, p. 125.

Versuch I und II (Parallelversuche). 25. X. 84, 2 Uhr 20 Min. Nachm. Frisch bereiteter Kartoffelauszug, röthlich gelb, opalescirend.

a) 5 cc Kartoffelauszug, 5 cc Wasser, 0.2 cc Tinct. Guajaci. (Controlpräparat.)	Kobaltblaue Emulsion, deren Färbung nach einigen Minuten zunimmt, mehrere Stunden bestehen bleibt und nach 24 Stunden verblasst.
b) 5 cc Kartoffelauszug, 1 cc Wasser, 0.2 cc Tinct. Guajaci, 4 cc 5 % Antipyrinlösung. (2 % A. in der Mischung.)	Anfangs leichte Blaufärbung, welche nach einigen Minuten verschwindet, sodass eine röthlich gelbe Emulsion entsteht.
c) 5 cc Kartoffelauszug, 3 cc Wasser, 0.2 cc Tinct. Guajaci, 2 cc 5 % Antipyrinlösung. (1 % A. in der Mischung.)	Anfangs dem Controlpräparat gleich, nach einigen Minuten jedoch blasst die Farbe ab, statt wie bei a) intensiver zu werden.
d) 5 cc Kartoffelauszug, 4 cc Wasser, 0.2 cc Tinct. Guajaci, 1 cc 5 % Antipyrinlösung. (0.5 % A. in der Mischung.)	Anfangs dem Controlpräparat gleich, etwas später verblassend wie c).

Versuch III. 27. X. 84, 3 Uhr Nachm. Kartoffelauszug, röthlich gelb, opalescirend.

	27. X. 3 h Nachm.	27. X. 3 h 50 m Nachm.	28. X. 8 h 30 m Vorm.
a) 5 cc Kartoffelauszug, 5 cc Wasser, 0.2 cc Tinct. Guajaci, (Controlpräpar.)	kobaltblaue Emulsion, um 3 h 5 m intensiver werdend		
b) 1 % Antipyrin	kobaltblau, nach einigen Minuten ablassend	oben leicht blau, unten röthlich-gelb	röthlich-gelb
c) 0.5 % Antipyrin	kobaltblau	leicht blauen Schimmer zeigend	röthlich-gelb
d) 0.2 % Antipyrin	kobaltblau	leicht hellblau	leicht hellblauen Schimmer zeigend
e) 0.1 % Antipyrin	kobaltblau	hellblau	hellblau.

Versuch IV und V. 30. X. 84, 11 h 30 m Vorm. Vergleichung mit Chin. hydrochlor. Kartoffelauszug röthlich gelb, opalescirend.

		11 h 30	30. X. 11 h 45 Vorm.	31. X. 9 h Vorm.
a) Chin. hydrochlor.	0.2 %	kobaltblau	Niederschlag blassblau, die darüberstehende Flüssigkeit blaugrau	Niederschlag und Flüssigkeit röthlich-gelb
b)	0.1 „		Niederschlag und darüberstehende Flüssigkeit hellblau	Niederschlag und Flüssigkeit blassblau
c) Antipyrin	0.5 „		Niederschlag blaugrau, Flüssigkeit leicht blau, anfangs ähnlich b), später a)	Niederschlag und Flüssigkeit röthlich-gelb
d)	0.4 „		Niederschlag und Flüssigkeit hellblau (zwischen a) und b)	Niederschlag und Flüssigkeit zeigen leicht blauen Schimmer
e)	0.2 „		Niederschlag und Flüssigkeit hellblau	Niederschlag und Flüssigkeit leicht hellblau
f)	0.1 „		Spur heller wie g)	wie g)
g) Controlpräparat			Flüssigkeit kobaltblau, Niederschlag etwas blasser	Niederschlag und Flüssigkeit hellblau

Sämmtliche Präparate sedimentirten infolge Stärkereichthums des Kartoffelauszugs.

Von einem ausführlichen Berichte über die mit Hydrochinon, Kairin und Phenol angestellten Versuche glaube ich absehen zu dürfen, doch sei es gestattet, folgendes anzuführen:

Hydrochinon lässt selbst in der Verdünnung von 0.01 % keine Blaufärbung zu Stande kommen; von 0.1 % aufwärts erzeugt es in den obern Schichten der Flüssigkeit eine intensiv orangerothe Färbung, welche sich nach einiger Zeit auf das ganze Präparat ausdehnt.

Kairin, welches auch stärker wie Antipyrin wirkt, verhindert selbst noch bei einer Mischung von 1 : 1000 (0.1 %) die Blaufärbung des mit Tinct. Guajaci versetzten Kartoffelauszugs, es färbt bis zu dieser Concentration die Emulsion schmutzig bräunlichgrün.

Phenol ruft in den obern Schichten der Präparate eine dunkelviolette Färbung hervor, welche nach dem Umschütteln einer tiefdunkelblauen der ganzen Flüssigkeit Platz macht und nach einigen Stunden in eine rothgraue Tinction übergeht; diese Erscheinungen treten auf bis

zur Verdünnung von 1 : 1000 (0.1 %), unterhalb dieser Grenze ist nach einigen Stunden ein leicht blauer Schimmer zu bemerken.

Ob diese Erscheinungen den bei Chinin und Antipyrin beobachteten gleichzustellen oder ob sie auf das Oxydationsbestreben dieser 3 Mittel zurückzuführen sind, wage ich nicht zu entscheiden.

Auch zwischen der Wirkung des Antipyrin und der des Chinin sind einige Verschiedenheiten zu bemerken. Abgesehen davon, dass Chinin ungefähr noch einmal so stark wirkt wie Antipyrin, zeigt es sich, dass seine Wirkung sogleich stark einsetzt und sofort oder doch nach wenigen Minuten die Ozonreaction hindert. Antipyrin dagegen entfaltet anfänglich nur eine schwache Wirkung und verstärkt dieselbe in einiger Zeit (Versuch IV und V).

Dass es auf die chemischen Vorgänge im Organismus einen Einfluss ausübt, geht wohl auch aus der von *Přibram* [1]) constatirten Thatsache hervor, dass sich während des Antipyringebrauchs bei Typhösen und Phthisikern die *Ehrlich*'sche Diazoreaction verlor. Dass nicht die Anwesenheit von Antipyrin oder seiner Umsetzungsproducte im Harn die Reaction verhindern, bewies *Přibram* dadurch, dass die Reaction gelang, wenn er den Harn eines Typhösen mit Antipyrin oder mit dem Harne eines Gesunden versetzte, welcher dies Medicament genommen hatte. Infolge dieser Versuche glaubt *Přibram* annehmen zu dürfen, dass während des Antipyringebrauchs die Körper, welche die *Ehrlich*'sche Reaction geben, entweder überhaupt nicht ausgeschieden oder doch wenigstens modificirt werden, dass also das Antipyrin auf die mit gewissen Fieberprocessen einhergehenden Stoffwechselvorgänge einen Einfluss ausübt.

Wenn nun auch nach den vorliegenden Untersuchungen, sowie nach den Versuchen von *Binz* [2]) und *Kerner* [3]) nicht zu leugnen ist, dass „Chinin und andere Antifibrilia im Stande sind, gewisse Substanzen ihrer Eigenschaft als Ozonerreger zu berauben", so mag es in der Fähigkeit, dadurch den Stoffumsatz herabzusetzen, eine der Ursachen ihrer antipyretischen Wirksamkeit liegen; dieselbe ist jedoch zu gering, um die schon bei verhältnissmässig geringen Gaben eminent prompte entfieberndè Wirkung zu erklären.

---

[1]) *Přibram*, Prager med. Wchschr., IX., Nr. 40, 42, 43. Schmidt's Jahrb., 204, p. 234.

[2]) *Binz*, Virch. Arch., 46, p. 145—146.

[3]) *Kerner*, Pfl. Arch., III., p. 125.

Wie wir bereits gesehen haben, zeigen die Antifebrilia zu geringe antizymotische Wirksamkeit, um in der therapeutisch angewendeten Dosis auch nur vorübergehenden schädlichen Einfluss auf die pathogenen Mikroorganismen auszuüben; ihre Wirkung ist keine specifische, sondern kommt durch Bekämpfung der einzelnen Fiebersymptome, resp. der Summe derselben, des Symptomcomplexes zu Stande.

Als eine solche Theilerscheinung der entfiebernden Wirkung lässt sich der Einfluss auf die chemischen Vorgänge auffassen.

Wie aus den Erörterungen über das Wesen und die Ursachen des Fiebers hervorgeht, ist die febrile Steigerung des gesammten Stoffwechsels, also auch des Eiweisszerfalls Folge der Infection resp. Intoxication und nur zum geringsten Theile secundär aus der Erhöhung der Körpertemperatur zu erklären.

Da nun aber Chinin und Antipyrin den Eiweisszerfall herabsetzen, obwohl sie den infectiösen Process zu hemmen nicht im Stande sind, so ist diese Verminderung auf directe Beeinflussung des Körpermaterials zurückzuführen (welche jedoch, wie die Versuche zeigen, nur gering ist), oder durch Vermittlung des centralen Nervensystems entstanden zu denken. Die Annahme, dass die Antifebrilia ihre Wirksamkeit, zum Theil wenigstens der Vermittlung des Nervensystems verdanken, ist durch den Umstand gerechtfertigt, dass gerade das centrale Nervensystem in hervorragender Weise auf die Anwesenheit pyrogener Substanzen im Organismus reagirt. Sie wird ferner gestützt durch die Thatsache, dass Natr. salicyl. trotz äusserst geringer antizymotischer Wirksamkeit und obwohl ihm das Vermögen fehlt, den febril erhöhten Stoffwechsel herabzusetzen, prompt antifebril wirkt.

Was nun das Antipyrin anbetrifft, so wird die Annahme, dass bei der Entfieberung durch dieses Mittel die Beeinflussung des centralen Nervensystems eine bedeutende Rolle spielt, einerseits dadurch gerechtfertigt, dass dasselbe trotz seiner so geringen antizymotischen und oxydationshemmenden Kraft in seinen Wirkungen nicht hinter Chinin und Salicylsäure zurücksteht, dieselben sogar meistens übertrifft, andrerseits dadurch, dass bei Thierexperimenten schon geringe Mengen eine heftige Wirkung auf das Nervensystem ausübten.

So fand *Demme*[1]), dass grössere Dosen (beim Frosche 0.35 gr, beim Kaninchen 1.0 gr) durch Herzlähmung tödten, kleinere Gaben

[1]) *Demme*, Fortschritte der Medicin. 1884. Nr. 20 u. 21.

(beim Frosche 0.03 gr, beim Kaninchen 0,5 gr) eine Reizung des Nervensystems hervorrufen, welcher später eine Lähmung folgt. Die anfängliche Reizung erstreckt sich auf Hirn, Medulla oblongata und Rückenmark und betrifft sowohl musculo- wie vasomotorische Centra; sie gibt sich durch tetanische Muskelkrämpfe und Steigen des Blutdrucks zu erkennen. Die spätere Lähmung zeigt sich im Schwinden der Reflexerregbarkeit und dem trotz Integrität des Herzens continuirlichen Sinken des Blutdrucks.

Henocque und *Arduin*[1]) constatirten bei ihren Versuchen, welche sie an Meerschweinchen, Fröschen und Kaninchen anstellten, ausser einer Opisthotonus ähnlichen Kopfhaltung Paraplegie und klonische und tonische Krämpfe. Bei Eintreten der Paraplegie war beim Kaninchen die Reizbarkeit des N. ischiadicus, besonders gegen den Inductionsstrom bedeutend vermindert; beim Meerschweinchen war die Druckempfindung aufgehoben; das Versuchsthier starb, nachdem in wenigen Stunden seine Temperatur von 38.0 auf 32.5 gesunken war.

Ohne nun auf die Frage näher eingehen zu wollen, welche Theile des Nervensystems besonders afficirt werden, welches der hypothetischen Wärmeregulationscentra das richtige sei, wollen wir aus der Art der Wirkung der einzelnen Antifebrilia festzustellen versuchen, welcher Factor der Wärmeregulirung, ob Production oder Abgabe stärker beeinflusst wird.

Was nun zunächst das Chinin anbetrifft, so geht wohl aus den Stoffwechselversuchen[2]) zur Genüge hervor, dass es die Oxydationen, also die Wärmeproduction im Organismus vermindert und dadurch temperaturherabsetzend wirkt. Ein weiterer Beweis, dass bei der Temperaturerniedrigung durch Chinin die Vermehrung der Wärmeabgabe entweder überhaupt nicht in Frage kommt, oder doch höchstens einen ganz geringen Antheil an der Wirkung hat, ist wohl die Thatsache, dass bei Chiningebrauch selbst während der grössten Sommerhitze beim Gesunden die Schweisssecretion vermindert, zuweilen sogar ganz aufgehoben ist, ohne dass die Körpertemperatur steigt.[3])

---

[1]) *Henocque* und *Arduin*, Gaz. hebd. 2. S., XXI., 50. Schm. Jahrb. 204, p. 237.

[2]) *Prior*, *Sassetzky*, *Kerner*, *v. Boeck*, *Schulte*, *Buss*, *v. Boeck* und *Bauer* l. c.

[3]) *Kerner*, Zur Kenntniss der Chininresorption. Pfl. Arch., III., p. 100.

Ferner konnte *Lewitzky* [1]) constatiren, dass nach Chineinspritzung bei Kaninchen die Körpertemperatur bedeutend sank, obwohl durch dichte Einpackung in Watte die Wärmeabgabe sehr vermindert, fast bis auf Null reducirt war. Auch *Arntz* [2]) fand, dass Chinin eine Steigerung der Wärmeabgabe nicht herbeiführt, dass seine temperaturherabsetzende Wirkung vielmehr auf Verminderung der Oxydation in den Geweben (Verminderung der Wärmeproduction) beruht, eine Ansicht, welche sich auf die Untersuchungen über den Sauerstoffverbrauch bei Darreichung von Chinin stützt.

Anders dagegen verhalten sich die Salicylsäurepräparate und das Kairin.

Wie aus den Versuchen von *Wolffsohn*, *Talamon* und *Lecorché*, *Bauer* und *Künstle* und *Buss* [3]) hervorgeht, üben Salicylsäure und deren Natronsalz weder auf die Kohlensäure-, noch auf die Stickstoffausscheidung einen Einfluss aus, eine Thatsache, welche in Verbindung mit den klinischen Erscheinungen den Schluss rechtfertigt, dass diese Mittel hauptsächlich durch Vermehrung der Wärmeabgabe wirken. So gibt auch *Buss* [4]) an, dass die Temperaturremission nach Salicylsäurepräparaten als ein kurzes, vorübergehendes Schweissstadium angesehen werden dürfe, dass die Entfieberung durch vermehrte Wärmeabgabe (infolge Erweiterung und vermehrter Füllung der Hautcapillaren) und Steigerung der Schweisssecretion zu Stande komme.

Auch die temperaturherabsetzende Wirkung des Kairin beruht, wie *Maragliano* [5]) nachwies, zumeist auf Steigerung der Wärmeabgabe, welche allerdings durch Verminderung der Wärmeproduction (Abnahme der Kohlensäureausscheidung) unterstützt wird.

Queirolo [6]) gibt an, dass Kairin bei Fieberlosen eine geringe, bei Fiebernden eine starke Erweiterung der peripheren Gefässe herbeiführe; da dieselbe dem Temperaturabfalle vorausgeht, hält er ihn für eine Folge der Gefässerweiterung (Vermehrung der Wärmeabgabe); eine

[1]) *Lewitzky*, Einfluss des schwefels. Chinin auf Temperatur und Circulation. Virch. Arch., 47., p. 352.

[2]) *Arntz*, Ueber den Einfluss des Chinin auf die Wärmeabgabe und Wärmeproduction. Pfl. Arch., 31, p. 501. Maly Th. B., XIII., p. 361.

[3]) l. c.

[4]) *Buss*, Ueber Wesen und Behandlung des Fiebers, p. 180.

[5]) *Maragliano*, Cbl. f. m. Wiss. 1884. Nr. 39, 40 u. 41.

[6]) *Queirolo*, D. Med. Ztg. 1884. Nr. 60. Guttm. Jahrb. 1885.

Bestätigung dieser Ansicht liefert die Thatsache, dass kurz vor Wiederansteigen der Temperatur die Gefässe sich wieder verengern.

Was nun das Antipyrin anbetrifft, so hält *Maragliano* [1]) eine Vermehrung der Wärmeabgabe für die Ursache der Temperaturherabsetzung durch dieses Mittel, da er die Beobachtung machte, dass sich kurz vor dem Temperaturabfalle, der übrigens öfter von Schweiss begleitet war, die Hautgefässe erweitern; auch *Bielschowsky* [2]) glaubt die Temperaturerniedrigung durch Antipyrin auf Steigerung der Wärmeabgabe zurückführen zu dürfen, denn er fand, dass der Temperaturabfall geringer war, wenn bei Anwendung des Antipyrin per clysma Schweissausbruch fehlte.

Dieser Annahme steht jedoch die durch viele Berichte [3]) bestätigte Beobachtung entgegen, dass der zuweilen auftretende Schweiss unbeschadet der Wirkung durch 0.001 gr Atropin oder 0.01 gr Agaricin unterdrückt werden kann, und so scheint denn auch *Demuth* [4]) eine Verminderung der Wärmeproduction als Ursache der temperaturherabsetzenden Wirkung des Antipyrin anzunehmen, denn er äussert sich: „dass die Antipyrinwirkung nicht durch Beeinflussung der Vasomotoren, Erweiterung der Hautgefässe, Schweiss, Steigerung der Wärmeabgabe zu Stande kommt, geht daraus hervor, dass sich der Temperaturabfall vor Eintritt des Schweisses zeigt, dass derselbe auch auftritt, wenn überhaupt kein Schweiss vorhanden oder derselbe durch Antidota (Atropin, Agaricin) unterdrückt ist".

Diese Verschiedenheit der klinischen Beobachtungen liess eine experimentelle Untersuchung wünschenswerth erscheinen.

Von der Erwägung ausgehend, dass die Wirkung des Antipyrin, falls sie auf Steigerung der Wärmeabgabe beruhte, durch Behinderung derselben unmöglich würde, setzte ich verschiedene Personen der Wirkung von Dampfbädern aus; wurde dagegen die Wirkung des Antipyrin durch Verminderung der Wärmeproduction herbeigeführt, so musste sie sich auch geltend machen, wenn die Wärmeabgabe gehindert war.

Nachdem durch einen oder mehrere Versuche die Höhe der Körpertemperatur bestimmt war, welche ein Dampfbad von 42.5 ° Celsius und

---

[1]) *Maragliano*, Cbl. f. m. Wiss. 1884. Nr. 42.

[2]) *Bielschowsky*, Brsl. ärztl. Ztschr. 1884. Nr. 16.

[3]) cf. l. c. *v. Noorden*, *Meissen*.

[4]) *Demuth*, Bayr. ärztl. Intelligenzblatt. 1884. Nr. 50 u. 51.

15 Minuten Dauer bei den einzelnen Versuchspersonen [1]) hervorrief, erhielten dieselben Morgens zwischen 5½ und 6 Uhr 5 gr Antipyrin und wurden dann wie an den andern Tagen der gleich intensiven Wirkung des Dampfbades ausgesetzt. Die Messungen wurden mit Maximalthermometern bei Reihe A in der Mundhöhle,
bei Reihe B im Rectum ausgeführt.

Versuchsreihe A.

Versuchsperson	1884	Temper. d. Achselhöhle um 6 h	Maxim. d. Mundhöhle im Bade (8 h — 8 h 15 m)	Temper. d. Achselhöhle um 10 h
a)	31. X.		38.4	
	3. XI.		38.6	
	7. XI.	36.6	38.0*)	36.9
			*) 5 gr Antipyrin.	
b)	3. XI.		39.1	
	7. XI.	36.8	38.9*)	37.2
			*) 4 gr Antipyrin.	
c)	3. XI.		39.2	
	7. XI.	36.7	39.0*)	37.1
			*) 5 gr. Antipyrin.	

Versuchsreihe B.

Versuchsperson	1884	Temper. d. Achselhöhle um 6 h	um 8 h	Maxim. im Rectum im Bade (8 h — 8 h 15 m)	Temper. d. Achselhöhle um 10 h
c)	20. XI.	37.1	37.0	37.9*)	37.5
	24. XI.	37.1	36.8	38.3	37.2
	26. XI.	37.3	37.0	38.1	37.2
	28. XI.	37.2	36.8	37.7*)	37.0
				*) 5 gr Antipyrin.	
d)	17. XI.	36.7		38.2	37.4
	20. XI.	36.7	36.7	37.3*)	37.0
				*) 5 gr Antipyrin.	
e)	20. XI.	37.1	36.9	37.7*)	37.0
	24. XI.	37.2	37.0	38.3	37.5
	26. XI.	37.1	36.9	38.1	37.4
	28. XI.	36.9	37.1	37.9*)	37.0
				*) 5 gr Antipyrin.	

[1]) Die Versuche wurden an Patienten der Abtheilung für Hautkranke und Syphilis mit normaler Temperatur angestellt.

Diese Versuche zeigen übereinstimmend geringere Temperaturerhöhung bei denjenigen Dampfbädern, bei welchen die Versuchspersonen zur gleichen Zeit unter der Wirkung des Antipyrin standen.

Da nun durch die Versuchsanordnung eine etwa durch Antipyrin veranlasste Steigerung der Wärmeabgabe unmöglich gemacht ist, muss die temperaturherabsetzende Wirkung dieses Mittels als Folge einer verminderten Wärmeproduktion angesehen werden.

Wenn es trotzdem, wie übrigens auch die andern Fiebermittel, die Temperatur des Gesunden nur wenig herabsetzt[1]), so ist der Grund darin zu suchen, dass bei normaler Wärmeregulirung einer verminderten Wärmeproduktion auch eine verminderte Abgabe entspricht.

Die wichtigsten Ergebnisse vorliegender Untersuchungen dürften kurz zusammengefasst etwa folgende sein:

Antipyrin bekämpft ausser dem Fiebersymptom der Temperaturerhöhung auch die febrile Steigerung des Eiweisszerfalls. (cf. pag. 28.)

Antipyrin setzt auch den Eiweisszerfall des gesunden Organismus herab. (cf. pag. 35.)

Die antiseptischen Eigenschaften des Antipyrin sind bedeutend geringer als die der meisten andern Fiebermittel; seine Wirkung ist nicht als specifische aufzufassen. (cf. pag. 42.)

Thallin und Kairin zeigen gleichfalls nur sehr schwache antiseptische Wirkung, während sich Chinin und Hydrochinon, besonders aber die Salicylsäure als viel stärkere Antizymotica erweisen. Es besteht somit kein Parallelismus zwischen der antiseptischen und antifebrilen Wirksamkeit dieser Mittel, und die letztere kann demnach nicht allein als eine Folge der ersteren aufgefasst werden.

Antipyrin hindert im Vergleich zu andern fieberwidrigen Mitteln nur schwach die Ozonreaction mit Guajactinctur auf frische Pflanzensäfte. (cf. pag. 53.)

---

[1]) *Argutinski* (Peterburger med. Wochenschr., 1884, N. F. 1, p. 52) dagegen berichtet, dass bei gesunden Kindern nach Antipyrindarreichung ohne Schweiss und unangenehme Nebenwirkung die Körpertemperatur um $1-1^1/_2$° Celsius sank.

Die Temperaturherabsetzung, welche Antipyrin herbeiführt, ist zum geringsten Theile Folge gesteigerter Wärmeabgabe, sie wird fast allein durch Verminderung der Wärmeproduction veranlasst. (cf. pag. 62.)

Zum Schlusse sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Geheimrath Professor Dr. *Gerhardt* für die gütige Ueberlassung des Materials, sowie für die Erlaubniss, diese Untersuchungen im Laboratorium der medicinischen Klinik auszuführen, meinen tiefgefühltesten Dank auszusprechen, ebenso Herrn Assistenzarzt Dr. *Fr. Müller* für die freundliche Unterstützung, welche er mir während meiner Arbeit stets gern zu theil werden liess.

Während des Druckes wurden mir noch folgende Untersuchungen von Herrn Dr. *Fr. Müller* gütigst zur Veröffentlichung überlassen.

Dieselben wurden, wie die auf pag. 61 u. 62 angeführten, an Patienten der Abtheilung für Syphilis und Hautkranke angestellt, und sollten klarlegen, in welcher Weise Chinin, Salicylsäure, Hydrochinon, Kairin und Thallin auf die Körpertemperaturerhöhung einwirken, welche bei behinderter Wärmeabgabe, im Dampfbad, auftritt.

Die Messungen wurden stets im After vorgenommen, die Dauer des Bades betrug 15 Minuten, die Temperatur desselben zwischen 45.0° und 46.6° C.

I. Chinin.

Versuchsperson a) 1885	25. VI.	26. VI.	27. VI.	30. VI.	1. VII.	3. VII.	4. VII.
Temp. in Achselhöhle 6 h Vorm.	37.1	36.8	37.0	36.8	37.1	37.0	37.0
Max. im After während des Dampfbades . . .	38.0	37.9*	38.0	38.2	37.6	37.7	37 2*
Temp. in Achselh. $^1/_4$ h nach dem Dampfbad	38.2	38.0	38.0	38.0	37.8	37.7	37.4

* 2 gr Chinin.

Versuchsperson b) 1885	25. VI.	26. VI.	27. VI.	30. VI.	1. VII.	3. VII.	4. VII.
Temp. in Achselhöhle 6 h Vorm.	36.8	37.1	36.5	37.1	37.2	36.9	37.0
Max. im After während des Dampfbades . . .	38.8	39,0*	39.0	39.1	38.7	38.7	38 5*
Temp. in Achselh. $^1/_4$ h nach dem Dampfbad	38.2	38.7	38.0	38 0	37.8	37.7	37.5

Versuchsperson c) 1885	25. VI.	26. VI.	27. VI.	30. VI.	1. VII.	3. VII.	4. VII
Temp. in Achselhöhle 6 h Vorm.	36.8	36.7	36.5	37.2	37.2	36.9	36.7
Max. im After während des Dampfbades . . .	37.5	37.5*	37.5	37.4	37.4	37.5	37.0*
Temp. in Achselh. $^1/_4$ h nach dem Dampfbad	37.9	37.7	37.9	37.5	37.3	37.5	37.2

Versuchsperson d) 1885	9. VII.	10. VII.	11. VII.
Temp. in Achselhöhle 6 h Vorm.	36.9	37.0	36.9
Max. im After während des Dampfbades . . .	40.7	38.5	38.0*
Temp. in Achselh. $^1/_4$ h nach dem Dampfbad	37.7	38.0	38 5

* 2 gr Chinin.

II. Hydrochinon.

	Versuchspers. e)		Versuchspers. f)		Versuchspers. g)	
1885	17. II.	18. II.	17. II.	18. II.	17. II.	18. II.
Temp. in Achselhöhle 6 h Vorm.	37.5	37.5	36.8	36.8	36.6	37.0
Max. im After während des Dampfbades . . .	38.3	38.4*	38.3	38.6*	38.2	38.4*
Temp. in Achselh. $^1/_4$ h nach dem Dampfbad	37.6	37 8	36.8	37.3	36.6	37.9

* 2 gr Hydrochinon.

III. Kairin.

1885	Versuchsperson h)			Versuchsperson i)		
	21. II.	22. II.	23. II.	21. II.	22. II.	22. II.
Temp. in Achselhöhle 6 h Vorm.	37.1	37.0	36.9	36.8	36.9	37.0
Max. im After während des Dampfbades . . .	37.9	38.1*	38.0	38.2	38.5*	38.0
Temp. des Dampfbades .	45.5	45 5	46.2	45.5	45.5	46.2

* 2 gr Kairin.

IV. Thallin.

1885	Versuchsperson f)		Versuchsperson g)	
	19. II.	20. II.	19. II.	20. II.
Temp. in Achselhöhle 6 h Vorm.	37.5	37.3	37.5	37.3
Max. im After während des Dampfbades . . .	38.6*	38.3	38.5*	38.3
Temp. in Achselh. $^1/_4$ h nach dem Dampfbad	37.8	37 9	37.2	37.2
Temp. des Dampfbades .	45.5	46.2	45 5	46.2

* 1.0 Thallin sulf.

V. Salicylsäure.

1885	Versuchspers. f)		Versuchspers. h)		Versuchspers. i)	
	25. II.	26. II.	25. II.	26. II.	25. II.	26. II.
Temp. in d. Achselhöhle 6 h Vorm.	37.2	37.3	36.5	36.6	37.8	37.3
Max. im After während des Dampfbades . . .	38.0	38.5*	38.7	39.0*	39.0	39.4*
Temp. in d. Achselh. $^1/_4$ h nach dem Dampfbad	37.6	37.6	38.1	37.3	38.1	37.9
Temp. des Dampfbades .	46.2	46.2	46.2	46.2	46.2	46.2

* Salicylsäure 5.0 in Dosen zu 1.0.

Einige weitere Versuche an Hydrochinon, Thallin und Salicylsäure sind nicht mit angeführt, da dieselben mit den vorstehenden ganz übereinstimmende Zahlen ergaben.

Für das Chinin, das in grossen Dosen (2.0 gr) und 6 Stunden vor Beginn des Dampfbades gegeben wurde, stellte sich heraus, dass unter seinem Einfluss die Körpertemperatur im Dampfbad weniger hoch stieg als in den Controleversuchen. Es stimmt dies mit der Annahme von *Arntz*[1]), *Binz*[2]), *Lewitzky*[3]) überein, dass das Chinin hauptsächlich durch Verminderung der Wärmeproduktion temperaturherabsetzend wirkt. Doch war dieses Verhalten bei Chinin nicht so constant als bei Antipyrin wohl deswegen weil die Versuchspersonen einige Male nach den grossen Chinindosen Uebelbefinden, Ohrensausen und Schweisse zeigten.

Für das Hydrochinon, Kairin, Thallin und die Salicylsäure ergab sich die überraschende Thatsache, dass unter ihrem Einflusse die Temperatur im Dampfbad stets höher stieg als an den Controletagen. Es kann dies nur so erklärt werden, dass diese Mittel vorwiegend dadurch fieberherabsetzend wirken, dass sie die Wärmeabgabe steigern, indem sie Erweiterung der Hautgefässe und einen vermehrten Blutzufluss zur Körperoberfläche bewirken. Nun ist aber im Dampfbad nicht nur eine Wärmeabgabe unmöglich, sondern der Körper muss von der höher temperirten umgebenden Luft bei vermehrter Blutfülle der Haut, wie sie durch diese Mittel bedingt wird, auch mehr Wärme durch Leitung aufnehmen als in der Norm. Ueber eine Beeinflussung der Wärmeproduktion im Organismus durch diese letzteren Antifebrilia erfahren wir also in diesen Versuchen nichts.

---

[1]) *Arntz*, Ueber den Einfluss des Chinins auf die Wärmeabgabe und Wärmeproduktion. *Pflüger*'s Arch., Bd. 31. Centralbl. f. klin. Med., 1885, Nr. 33.

[2]) *Binz*, Antipyret. Wirkung des Chinin und Alkohol. *Virchow*'s Arch., Bd. 51, p. 6.

[3]) *Lewitzky*, Ueber den Einfluss d. schwefels. Chinin auf d. Temp. u. Blutcirculation. *Virchow*'s Arch., Bd. 47, p. 352.